

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 211/76, A61K 31/435, C07D 453/02, 211/58, 211/52	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 95/26338 (43) Date de publication internationale: 5 octobre 1995 (05.10.95)
---	-----------	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00391

(22) Date de dépôt international: 29 mars 1995 (29.03.95)

(30) Données relatives à la priorité:
94/03701 29 mars 1994 (29.03.94) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DUCOUX, Jean-Philippe [FR/FR]; 272, rue des Eucalyptus, F-34090 Montpellier (FR). GUEULE, Patrick [FR/FR]; 6, rue des Amandiers, F-34820 Teyran (FR). EMONDS-ALT, Xavier [FR/FR]; La Balajade, F-34980 Combaillaux (FR).

(74) Mandataires: GILLARD, Marie-Louise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).

(81) Etats désignés: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG).

Publiée

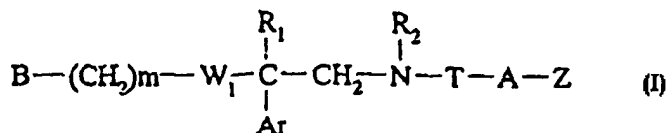
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: NEUROKININ RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Titre: ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DES NEUROKININES

(57) Abstract

Compound of formula (I), wherein W₁ is an oxygen atom; an -NR- group wherein R is hydrogen, C₁-C₇ alkyl or benzyl; and B is for example a substituted piperidine or quinuclidine. The disclosed compounds are useful as neurokinin receptor antagonists.



(57) Abrégé

Composé de formule (I), dans laquelle W₁ représente un atome d'oxygène; un groupe -NR- dans lequel R représente un hydrogène, un (C₁-C₇) alkyle ou un benzyle; B représente par exemple une pipéridine ou quinuclidine substituée en tant qu'antagonistes des récepteurs des neurokinines.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DES NEUROKININES

La présente invention a pour objet de nouveaux composés arylaliphatiques substitués, un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant en tant que principe actif.

Plus particulièrement, la présente invention concerne une nouvelle classe de composés arylaliphatiques substitués à usage thérapeutique, dans les phénomènes pathologiques qui impliquent le système des tachykinines comme par exemple de manière non limitative et exclusive : la douleur (D. Regoli et al., Life Sciences, 1987, 40, 109-117), l'allergie et l'inflammation (J.E. Morlay et al., Life Sciences, 1987, 41, 527-544), l'insuffisance circulatoire (J. Losay et al., 1977, Substance P, Von Euler, U.S. and Pemow ed., 287-293, Raven Press, New York), les troubles gastro-intestinaux (D. Regoli et al., Trends Pharmacol. Sci., 1985, 6, 481-484), les troubles respiratoires (J. Mizrahi et al., Pharmacology, 1982, 25, 39-50), les troubles neurologiques, les troubles neuropsychiatriques (C.A. Maggi et al., J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93).

Dans les années récentes de nombreux travaux de recherche ont été effectués sur les tachykinines et leurs récepteurs. Les tachykinines sont distribuées à la fois dans le système nerveux central et dans le système nerveux périphérique. Les récepteurs aux tachykinines ont été reconnus et sont classés en trois types : NK₁, NK₂, NK₃. La substance P (SP) est le ligand endogène des récepteurs NK₁, la neurokinine A (NK_A) celui des récepteurs NK₂ et la neurokinine B (NK_B), celui des récepteurs NK₃.

Les récepteurs NK₁, NK₂, NK₃ ont été mis en évidence chez différentes espèces.

Une revue récente de C.A. Maggi et al. fait le point sur les récepteurs aux tachykinines et leurs antagonistes et expose les études pharmacologiques et les applications en thérapeutique humaine (J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93).

Parmi les antagonistes spécifiques du récepteur NK₁ on peut citer les composés non peptidiques suivants : CP-96345 (J. Med. Chem., 1992, 35, 2591-2600), RP-68651 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88, 10208-10212), SR 140333 (Curr. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413).

Pour le récepteur NK₂, un antagoniste sélectif non peptidique, le SR 48968 a été décrit en détail (Life Sciences., 1992, 50, PL101-PL106).

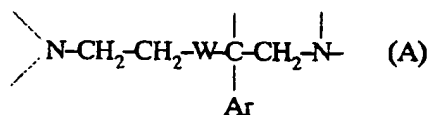
En ce qui concerne le récepteur NK₃, certains composés non peptidiques ont été décrits comme ayant une affinité pour le récepteur NK₃ du cerveau de rat et de cobaye (FASEB J., 1993, 7 (4), A710, 4104) ; un antagoniste peptidique [Trp⁷, β Ala⁸]NK_A,

faiblement spécifique du récepteur NK₃ du cerveau de rat a également été décrit (J. Autonomic. Pharmacol., 1993, 13, 23-93).

La demande de brevet EP-A-336230 décrit des dérivés peptidiques antagonistes de la substance P et de la neurokinine A utiles pour le traitement et la prévention de l'asthme.

Les demandes de brevet internationales WO 90/05525, WO 90/05729, WO 91/09844, WO 91/18899 et européennes EP-A-0436334, EP-A-0429466 et EP-A-0430771 décrivent des antagonistes de la Substance P.

Les demandes de brevets européens EP-A-0428434, EP-A-0474561, EP-A-512901, EP-A-0515240, EP-A-0559538, EP-A-591040, EP-A-0625509, EP-A-0630887 et internationales WO 94/10146, WO 94/29309, WO 94/26735 décrivent des antagonistes des récepteurs des neurokinines, tous caractérisés par la structure de formule :

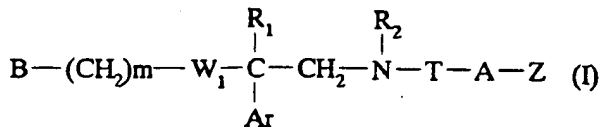


dans laquelle W représente une liaison directe ou un méthylène.

On a maintenant trouvé que certains composés arylaliphatiques substitués possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes, en tant qu'antagonistes des récepteurs des neurokinines et sont notamment utiles pour le traitement de toute pathologie substance P et neurokinine dépendante.

Notamment, il a été trouvé que des composés arylaliphatiques substitués ayant la structure de formule (A) ci-dessus dans laquelle W représente un atome d'oxygène, ou un atome d'azote éventuellement substitué, possèdent une affinité très élevée pour les récepteurs des neurokinines.

Ainsi, selon un de ses aspects, la présente invention a pour objet les composés de formule :



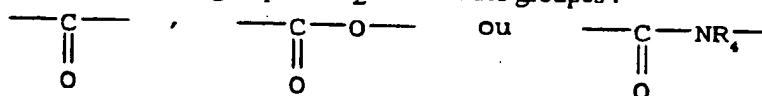
dans laquelle :

- W₁ représente un atome d'oxygène ; un groupe -NR- dans lequel R représente un hydrogène, un (C₁-C₇)alkyle ou un benzyle ;
- m est égal à 2 ou 3 ;
- R₁ représente l'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

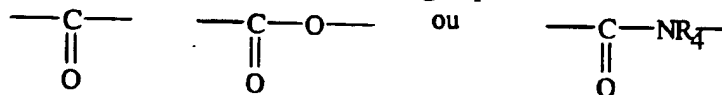
- R₂ représente un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un ω-(C₁-C₄)alcoxy-(C₂-C₄)alkylène ; un ω-(C₁-C₄)alkylcarbonyloxy-(C₂-C₄)alkylène ; un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène ; un ω-(C₁-C₄)alkylthio-(C₂-C₄)alkylène ; un ω-(C₁-C₄)alcoxycarbonyl-(C₂-C₄)alkylène ; un ω-carboxy-(C₂-C₄)alkylène ; un ω-(C₁-C₄)alkylcarbonyl-(C₂-C₄)alkylène ; un ω-benzoyloxy-(C₂-C₄)alkylène ; un ω-benzyloxy-(C₂-C₄)alkylène ; un ω-formyloxy-(C₂-C₄)alkylène ; un ω-R₅NHCOO-(C₂-C₄)alkylène ; un ω-R₆R₇NCO-(C₂-C₄)alkylène ; un ω-R₈R₉N-(C₂-C₄)alkylène ; un ω-R₁₀CONR₁₁-(C₂-C₄)alkylène ; un ω-R₁₂OCONR₁₁-(C₂-C₄)alkylène ; un ω-R₆R₇NCONR₁₁-(C₂-C₄)alkylène ; un ω-R₁₃SO₂NR₁₁-(C₂-C₄)alkylène ; un ω-cyano-(C₁-C₃)alkylène ;

- ou bien R₁ et R₂ ensemble constituent un groupe -(CH₂)_n-CQ- avec Q = H₂ ou O et n est égal à 1, 2 ou 3 ;

- T représente le groupe -CH₂- ou l'un des groupes :



dans lequel R₄ est l'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, à la condition que T représente -CH₂- lorsque Q est l'oxygène et l'un des groupes ci-après



lorsque Q est l'hydrogène.

- A est une liaison directe ou représente un groupe -(CH₂)_t- dans lequel t est égal à 1, 2 ou 3, ou un groupe -CH = CH- ;

- Z représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique mono-, di- ou tricyclique éventuellement substitué ;

- Ar représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiénylène non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un benzothiénylène non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un naphtylène non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un indolyle non substitué ou N-substitué par un (C₁-C₄)alkyle ou un benzyle ; un imidazolyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un pyridyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un biphényle ;

- R₅ représente un (C₁-C₇)alkyle ou un phényle ;

- R₆ et R₇ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₇ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkyle, un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un phényle ou un benzyle ; ou bien R₆ et R₇ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle ;

- R₈ et R₉ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₉ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;

- R₁₀ représente un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un vinyle ; un phényle ; un benzyle ; un pyridyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ;

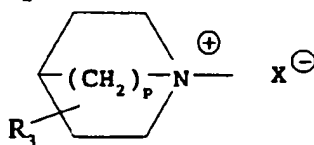
- R₁₁ représente un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ;

- R₁₂ représente un (C₁-C₇)alkyle ou un phényle ;

- R₁₃ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₇)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C₁-C₇)alcoxy, un carboxy, un (C₁-C₇)alcoxycarbonyl, un (C₁-C₇)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

- B représente :

- i - soit un groupe B₁ de formule :



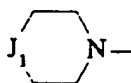
dans laquelle :

- p est égal à un ou deux ;

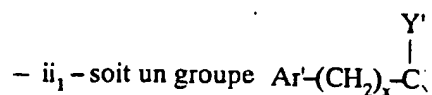
- R₃ représente un hydrogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un phényle ; un benzyle ;

- X[⊖] représente un anion ;

- ii - soit un groupe B₂ de formule :


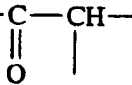



dans laquelle J₁ représente :



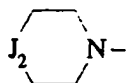
dans lequel :

- 5 - x est égal à zéro ou un ;
- Ar' représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un nitro, un hydroxy, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un pyridyle ; un thiényle ; un pyrimidyle ; un imidazolyle non substitué ou substitué par un (C₁-C₄)alkyle ;
- 10 - Y' représente un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un formyle ; un (C₁-C₇)alkylcarbonyle ; un cyano ; un groupe -(CH₂)_q-OH ; un groupe (C₁-C₇)alkyl-O-(CH₂)_q- ; un groupe -(CH₂)_q-NR₄COR₁₄ ; un groupe R₁₅COO-(CH₂)_q- ; un groupe (C₁-C₇)alkyl-NHCOO-(CH₂)_q- ; un groupe -NR₁₆R₁₇ ; un groupe -CH₂-NR₁₈R₁₉ ; un groupe -CH₂-CH₂-NR₁₈R₁₉ ; un groupe -(CH₂)_q-NR₄COOR₂₀ ; un groupe -(CH₂)_q-NR₄SO₂R₂₁ ; un groupe -(CH₂)_q-NR₄CONR₂₂R₂₃ ; un carboxy ; un (C₁-C₇)alcoxycarbonyl ; un groupe -CONR₂₂R₂₃ ; un carboxyméthyle ; un (C₁-C₇)alcoxycarbonylméthyle ; un groupe -CH₂-CONR₂₂R₂₃ ; un mercapto ; un (C₁-C₄)alkylthio ;
- 15 - ou bien Y' forme avec l'atome de carbone auquel il est lié et avec l'atome de carbone voisin dans la pipéridine une liaison supplémentaire ;
- 20 - q est égal à zéro, un ou deux ;
- R₄ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₁₄ représente un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un phényle ; un pyridyle ; un vinyle ; un benzyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ;
- 25 - ou R₄ et R₁₄ ensemble représente un groupe -(CH₂)_u- dans lequel u est égal à trois ou quatre ;
- R₁₅ représente un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ;
- 30 - R₁₆ et R₁₇ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₇ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un benzyle ou un phényle ; ou bien R₁₆ et R₁₇ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle ;
- 35

- R₁₈ et R₁₉ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₉ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;
- R₂₀ représente un (C₁-C₇)alkyle ou un phényle ;
- 5 - R₂₁ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₇)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C₁-C₇)alcoxy, un carboxy, un (C₁-C₇)alcoxycarbonyle, un (C₁-C₇)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino
- 10 libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- R₂₂ et R₂₃ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₂₃ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkyle, un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un benzyle ou un phényle ;
- 15 - ou bien R₂₂ et R₂₃ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle ;
- 20 - ii₂ - soit un groupe $\text{Ar}'\text{-CH}=\text{C}$ 
- dans lequel Ar' est tel que défini ci-dessus ;
- ii₃ - soit un groupe $\text{Ar}'\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{-CH-}$ 
- 25 dans lequel Ar' est tel que défini ci-dessus ;
- ii₄ - soit un groupe $\text{Ar}'\text{-W}_2\text{-CH-}$ 
- dans lequel :
- Ar' est tel que défini ci-dessus ;
- W₂ représente un atome d'oxygène ; un atome de soufre ; un sulfinyle ; un
- 30 sulfonyle ; un groupe -NR₂₄- ;
- R₂₄ représente un hydrogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alkylcarbonyle ; un groupe -(CH₂)_v-NR₂₅R₂₆ ;
- v est égal à un, deux ou trois ;
- R₂₅ et R₂₆ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₄)
- 35 alkyle ; ou bien R₂₅ et R₂₆ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés

constituent un hétérocycle choisi parmi la pyrrolidine, la pipéridine ou la morpholine ;

iii- soit un groupe B₃ de formule :



dans laquelle J₂ représente :

iii₁ - soit un groupe Ar'-N

iii₂ - soit un groupe Ar'-CH₂-N

iii₃ - soit un groupe Ar'-C(=O)-N

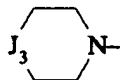
iii₄ - soit un groupe Ar'-CH(OH)-N

iii₅ - soit un groupe Ar'-C(=N-O-(CH₂)_r-N(R₂₇)₂)-N

dans lesquels :

- Ar' est tel que défini ci-dessus ;
- r est deux ou trois ;
- R₂₇ représente un (C₁-C₄)alkyle ;

iv - soit un groupe B₄ de formule :



dans laquelle J₃ représente :

- un groupe : R₂₉-C(=W₃)(R₂₈)-N-CH-

dans lequel :

- W₃ représente un atome d'oxygène ; un atome de soufre ; un groupe NR₃₀ dans lequel R₃₀ représente un hydrogène ou un (C₁-C₃)alkyle ;
- R₂₈ représente un hydrogène ; un (C₁-C₆)alkyle ; un (C₃-C₆)alcényle dans lequel un atome de carbone vinylique n'est pas lié à l'atome d'azote ; un 2-hydroxyéthyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un

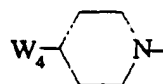
5 trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un nitro, un amino, un hydroxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un hétéroaryle à 6 chaînons contenant un ou deux atomes d'azote en tant qu'hétéroatome, ledit hétéroaryle étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant
choisi parmi : un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un nitro, un amino, un hydroxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

10 - R₂₉ représente un hydrogène ; un (C₁-C₆)alkyle non substitué ou substitué par un hydroxy et/ou par un, deux ou trois atomes de fluor ; un (C₃-C₆)cycloalkyle ; un (C₁-C₅)alcoxy (seulement lorsque W₃ représente un atome d'oxygène) ; un (C₃-C₆)cycloalkyloxy (seulement lorsque W₃ représente un atome d'oxygène) ; un groupe -NR₃₁R₃₂ contenant de zéro à sept atomes de carbones ; R₂₉ étant autre qu'un (C₁-C₄)alkyle non substitué lorsque à la fois W₃ représente un atome d'oxygène et R₂₈ représente un phényle non substitué une ou plusieurs fois par un substituant
15 choisi parmi : un atome d'halogène, un nitro, un hydroxy, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un pyridyle ; un pyrimidyle, un imidazolyle non substitué ou substitué par un (C₁-C₄)alkyle ;

20 - ou bien R₂₈ et R₂₉ ensemble constituent un groupe hydrocarboné divalent L dans lequel la position 1 est liée à l'atome de carbone portant le substituant W₃, le groupe hydrocarboné divalent L étant choisi parmi : un triméthylène, un cis-propénylène, un tétraméthylène, un cis-buténylène, un cis-but-3-énylène, un cis,cis-butadiénylène, un pentaméthylène ou un cis-penténylène, ledit groupe hydrocarboné divalent L étant non substitué ou substitué par un ou deux méthyles ;

25 - R₃₁ et R₃₂ représentent chacun indépendamment un hydrogène, un (C₁-C₅)alkyle ou un (C₃-C₆)cycloalkyle ; ou bien R₃₁ et R₃₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle ;

30 v - soit un groupe B₅ de formule :



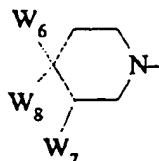
dans laquelle :

35 - W₄ représente un (C₁-C₈)alkyle ou un (C₃-C₈)cycloalkyle, lesdits groupes alkyle et cycloalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi : un atome d'halogène ; un (C₃-C₆)cycloalkyle ; un

- cyano ; un nitro ; un hydroxy ; un (C₁-C₄)alcoxy ; un formyloxy ; un (C₁-C₄)alkylcarbonyloxy ; un arylcarbonyle ; un hétéroarylcarbonyle ; un oxo ; un imino non substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un (C₁-C₆)alkyle, un (C₃-C₆)cycloalkyle, un formyle, un (C₁-C₄)alkylcarbonyle ou un arylcarbonyle ;
- 5 hydroxyimino non substitué ou substitué sur l'atome d'oxygène par un (C₁-C₄)alkyle ou un phényle ; un groupe -NR₃₃R₃₄ contenant de zéro à sept atomes de carbone ; un groupe -NR₃₅R₃₆ ; un groupe -C(=NR₃₇)NR₃₈R₃₉ dans lequel le groupe -NR₃₈R₃₉ contient de zéro à sept atomes de carbone ; un groupe -CON(OR₄₀)R₄₁ ; lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- 10 - R₃₃ et R₃₄ représentent chacun indépendamment un hydrogène, un (C₁-C₅)alkyle ou un (C₃-C₆)cycloalkyle ; ou bien R₃₃ et R₃₄ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un alkyle en C₁-C₄ ;
- 15 - R₃₅ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₃₆ représente un formyle ; un (C₁-C₄)alkylcarbonyle ; un arylcarbonyle ; un hétéroarylcarbonyle ; un groupe -C(=W₅)NR₃₈R₃₉ dans lequel le groupe -NR₃₈R₃₉ contient de zéro à sept atomes de carbone ;
- W₅ représente un atome d'oxygène ; un atome de soufre ; un groupe -NR₃₇ ; un
- 20 groupe -CHR₄₂ ;
- R₃₇ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ; ou bien R₃₇ ensemble avec R₃₉ constituent un groupe éthylène ou un groupe triméthylène ;
- R₃₈ et R₃₉ représentent chacun indépendamment un hydrogène, un (C₁-C₅)alkyle ou un (C₃-C₆)cycloalkyle ; ou bien R₃₈ et R₃₉ ensemble avec l'atome
- 25 d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle ; ou bien R₃₈ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle et R₃₉ ensemble avec R₃₇ constituent un groupe éthylène ou un groupe triméthylène ;
- 30 - R₄₀ et R₄₁ représentent chacun indépendamment un (C₁-C₃)alkyle ;
- R₄₂ représente un cyano ; un nitro ; un groupe SO₂R₄₃ .
- R₄₃ représente un (C₁-C₄)alkyle ou un phényle ;
- et lorsque W₄ représente un groupe cyclique ou lorsqu'un substituant de W₄ est un
- 35 groupe cyclique ou contient un groupe cyclique lesdits groupes cycliques peuvent de plus être substitués sur un atome de carbone par un ou plusieurs (C₁-C₃)alkyles ; et lorsque un substituant de W₄ contient un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle, lesdits

groupes aryles ou hétéroaryles peuvent de plus être substitués une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un cyano, un trifluorométhyle, un nitro, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

5 vi - soit un groupe B₆ de formule :



10 dans laquelle :

- W₆ et W₇ représentent chacun un hydrogène ; ou bien W₆ représente un hydrogène et W₇ représente un hydroxy ;
- W₈ représente un aryle ou un hétéroaryle non substitués ou substitués par un aryle, un arylcarbonyle, un hétéroaryle ou un hétéroarylcarbonyle, lesdits groupes aryles ou hétéroaryles peuvent de plus être substitués une ou plusieurs fois sur la partie aromatique ou hétéroaromatique et sur un atome de carbone par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène ; un cyano ; un trifluorométhyle ; un nitro ; un hydroxy ; un (C₁-C₅)alcoxy ; un formyloxy ; un (C₁-C₄)alkylcarbonyloxy ; un groupe -NR₃₃R₃₄ contenant de zéro à sept atomes de carbone ; un groupe -NR₃₅R₃₆ ; un groupe -C(=NR₃₇)NR₃₈R₃₉ dans lequel le groupe -NR₃₈R₃₉ contient de zéro à sept atomes de carbone ; un groupe -COOR₄₄ ; un groupe -CONR₄₅R₄₆ dans lequel le groupe NR₄₅R₄₆ contient de zéro à sept atomes de carbone ; un mercapto ; un groupe -S(O)₅R₄₇ ; un (C₁-C₅)alkyle ; un formyle ; un (C₁-C₄)alkylcarbonyle ; lesdits substituants étant identiques ou différents ; lorsque W₆ et W₇ représentent chacun un hydrogène, W₈ est différent d'un phényle non substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un nitro, un hydroxy, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alcoxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; d'un pyridyle ; d'un pyrimidyle, d'un imidazole non substitué ou substitué par un (C₁-C₄)alkyle ;
- ou bien W₇ représente un hydrogène et W₆ et W₈ ensemble avec un diradical W₉ et l'atome de carbone de la pipéridine auquel ils sont liés constituent un cycle spirannique dans lequel W₈ représente un phényle qui est substitué en position *ortho* par un diradical W₉ lui-même relié à W₆, ledit phényle étant non substitué ou substitué par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₃)alkyle, un (C₁-C₃)alcoxy, un hydroxy, un (C₁-C₃)alkylthio, un (C₁-C₃)alkylsulfinyle, un (C₁-C₃)alkylsulfonyl ; le diradical W₉ représente un méthylène, un carbonyle ou

un sulfonyle ; et W_6 représente un atome d'oxygène ou un groupe $-NR_{48}-$ dans lequel R_{48} représente un hydrogène ou un (C_1-C_3) alkyle ;

- R_{33} , R_{34} , R_{35} , R_{36} , R_{37} , R_{38} et R_{39} sont tels que définis ci-dessus pour le groupe B_5 ;

- R_{44} représente un hydrogène ; un (C_1-C_5) alkyle ; un aryle ; un hétéroaryle ; un arylméthyle ; un hétéroarylméthyle ;

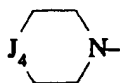
- R_{45} et R_{46} représentent chacun indépendamment un hydrogène, un (C_1-C_5) alkyle ou un (C_3-C_6) cycloalkyle ; ou bien R_{45} et R_{46} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C_1-C_4) alkyle ;

-s est zéro, un ou deux ;

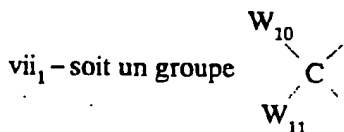
- R_{47} représente un (C_1-C_6) alkyle ; un (C_3-C_6) cycloalkyle ; un aryle ; un hétéroaryle ;

et lorsque W_8 ou un substituant de W_8 contient un groupe cyclique, ledit groupe cyclique peut de plus être substitué par un ou plusieurs méthyles ; et lorsque un groupe hétéroaryle, constitutif de W_8 ou d'un substituant de W_8 , contient un atome d'azote en tant qu'hétéroatome, ledit atome d'azote peut de plus être substitué par un (C_1-C_5) alkyle ; et lorsque W_8 ou un substituant de W_8 contient un groupe (C_1-C_5) alkyle, (C_1-C_5) alcoxy, formyle ou (C_1-C_4) alkylcarbonyle, lesdits groupes (C_1-C_5) alkyle, (C_1-C_5) alcoxy, formyle ou (C_1-C_4) alkylcarbonyle peuvent de plus être substitués par un hydroxy, un (C_1-C_3) alcoxy ou par un ou plusieurs atomes d'halogène, à la condition qu'un atome de carbone lié à un atome d'azote ou à un atome d'oxygène ne soit pas substitué par un hydroxyle ou un groupe alcoxy et à la condition qu'un atome de carbone en α d'un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyle ne soit pas substitué par un atome de chlore, de brome ou d'iode ;

vii - soit un groupe B_7 de formule :



dans laquelle J_4 représente :



dans lequel :

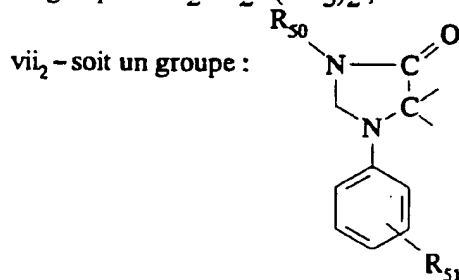
- W_{10} représente un phényle non substitué ou substitué une à trois fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C_1-C_6) alcoxy, un (C_1-C_6) alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
 5 un benzyle non substitué ou substitué une à trois fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C_1-C_6) alcoxy, un (C_1-C_6) alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un naphthyle non substitué ou substitué une à trois fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C_1-C_6) alcoxy, un (C_1-C_6) alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un pyridyle non substitué ou substitué une ou deux fois par
 10 un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C_1-C_6) alkyle, un (C_1-C_6) alcoxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiényle ;

- W_{11} représente un groupe $-CONHR_{49}$;

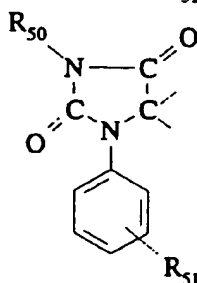
- R_{49} représente un groupe $CH_3-CHOH-CH-COO-(C_1-C_6)alkyle$;

15 un groupe $(C_1-C_6)alkyl-OCO-CH_2-CH_2-CH-COO-(C_1-C_6)alkyle$;

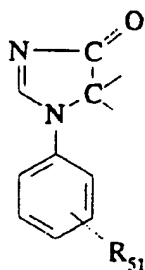
un groupe $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$;



25 vii₃ - soit un groupe :

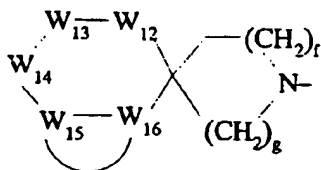


30 vii₄ - soit un groupe :



dans lesquels :

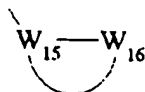
- R₅₀ représente un hydrogène, un (C₁-C₆)alkyle ou un benzyle ;
- R₅₁ représente de un à trois substituants choisis parmi : un hydrogène, un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- viii - soit un groupe B₈ de formule :



dans laquelle :

- f et g sont chacun indépendamment zéro, un, deux, trois quatre ou cinq, à la condition que f + g est égal à un, deux, trois, quatre ou cinq ;
- W₁₂ représente une liaison directe ; un (C₁-C₃)alkylène non substitué ou substitué par un oxo, un groupe OR₅₂, un halogène, un trifluorométhyle, un phényle lui-même non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi indépendamment parmi : un hydroxy, un cyano, un halogène ou un trifluorométhyle ; un groupe -S(O)_k- ; un groupe (C₁-C₃)alkylène-S(O)_k- ; un groupe -S(O)_k-(C₁-C₂)alkylène ; un groupe -S(O)_k-NH- ; un groupe -S(O)_j-NR₅₂- ; un groupe -S(O)_j-NR₅₂-(C₁-C₂)alkylène ; un groupe -CONR₅₂- ; un groupe -CONR₅₂-(C₁-C₂)alkylène ; un groupe -COO- ; un groupe -COO-(C₁-C₂)alkylène ;
- W₁₃ représente un groupe -NR₅₃- ; un atome d'oxygène ; un atome de soufre ; un sulfinyle ; un sulfonyle ; à la condition que lorsque W₁₂ représente une liaison directe et lorsque W₁₄ représente un (C₁-C₃)alkylène, W₁₃ soit un groupe -NR₅₃- ;
- W₁₄ représente une liaison directe ; un (C₁-C₃)alkylène non substitué ou substitué par un oxo, un groupe OR₅₂, un halogène, un trifluorométhyle, un phényle lui-même non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi indépendamment parmi : un groupe OR₅₂, un halogène ou un trifluorométhyle ; un groupe -S(O)_k- ; un groupe (C₁-C₃)alkylène-S(O)_k- ; un groupe -S(O)_k-(C₁-C₂)alkylène ; un groupe -NHS(O)_j- ; un groupe -NH-(C₁-C₂)alkylène-S(O)_j- ; un groupe -S(O)_jNR₅₂- ; un groupe -S(O)_j-NR₅₂-(C₁-C₂)alkylène ; un groupe -NHCO-(C₁-C₂)alkylène ; un groupe -NR₅₂-CO- ; un groupe -NR₅₂-(C₁-C₂)alkylène-CO- ; un groupe -OCO- ; un groupe (C₁-C₂)alkylène-OCO- ;

- W₁₅-W₁₆ constituent ensemble deux atomes adjacents d'un radical cyclique de formule :



- 5 ledit radical cyclique étant un phényle, un naphthyle ou un groupe hétéroaryle choisi parmi : un benzimidazolyle, un benzofuranyle, un benzoxazolyle, un furanyle, un imidazolyle, un indolyle, un isoxazolyle, un isothiazolyle, un oxadiazolyle, un oxazolyle, un pyrazinyle, un pyrazolyle, un pyridyle, un pyrimidyle, un pyrrolyle, un quinolyle, un tétrazolyle, un thiadiazolyle, un thiazolyle, un thiényle, un triazolyle ; et
- 10 ledit radical cyclique phényle, naphthyle ou hétéroaryle étant non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par R₅₄ ;
- k est zéro, un ou deux ;
 - j est un ou deux ;
- 15 - R₅₂ représente un hydrogène ; un (C₁-C₆)alkyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un substituant choisi indépendamment parmi : un hydroxy, un oxo, un cyano, un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un phényle lui-même non substitué ou substitué par un hydroxy, un (C₁-C₃)alkyle, un cyano, un halogène, un trifluorométhyle ou un (C₁-C₄)alcoxy ; un phényle, un pyridyle ou un thiophène,
- 20 ledit phényle, pyridyle ou thiophène étant non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi indépendamment parmi : un hydroxy, un (C₁-C₄)alkyle, un cyano, un atome d'halogène, un trifluorométhyle ; un (C₁-C₃)alkyloxy ;
- 25 - R₅₃ représente un hydrogène ; un (C₁-C₈)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un groupe -OR₅₂, un oxo, un groupe -NHCOR₅₂, un groupe -NR₅₅R₅₆, un cyano, un atome d'halogène, un trifluorométhyle ou un phényle lui-même non substitué ou substitué par un hydroxy, un cyano, un atome d'halogène ou un trifluorométhyle ; un groupe -S(O)R₅₇ ; un groupe -CO₂R₅₇ ; un groupe -SO₂R₅₇ ; un groupe -COR₅₇ ; un
- 30 groupe -CONR₅₆R₅₇ ;
- R₅₄ représente un hydrogène ; un (C₁-C₆)alkyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un hydrogène ou un hydroxy ; un oxo ; un groupe -OR₅₂ ; un atome d'halogène ; un trifluorométhyle ; un nitro ; un cyano ; un groupe -NR₅₅R₅₆ ; un groupe -NR₅₅COR₅₆ ; un groupe -NR₅₅CO₂R₅₆ ; un groupe
- 35 -NHS(O)_jR₅₂ ; un groupe -NR₅₅S(O)_jR₅₆ ; un groupe -CONR₅₅R₅₆ ; un groupe -COR₅₂ ; un groupe -CO₂R₅₂ ; un groupe -S(O)_jR₅₂ ; un groupe hétéroaryle,

ledit hétéroaryle étant choisi parmi : un benzimidazolyle, un benzofuranyle, un benzoxazolyle, un furanyle, un imidazolyle, un indolyle, un isoxazolyle, un isothiazolyle, un oxadiazolyle, un oxazolyle, un pyrazinyle, un pyrazolyle, un pyridyle, un pyrimidinyle, un pyrrolyle, un quinolyle, un tétrazolyle, un thiadiazolyle, un thiazolyle, un thiényle, un triazolyle, et ledit hétéroaryle étant non substitué ou substitué une ou deux fois par R_{58} ;

– R_{55} représente R_{52} ;

– R_{56} représente R_{52} ;

– ou bien R_{55} et R_{56} ensemble avec les atomes auxquels ils sont liés constituent un hétérocycle, monocyclique, saturé, de cinq, six ou sept chaînons et contenant un ou deux hétéroatomes, lesdits hétéroatomes étant choisis indépendamment parmi un atome d'azote, un atome d'oxygène ou un atome de soufre ; ledit hétérocycle étant non substitué ou substitué une ou deux fois par un substituant choisi indépendamment parmi : un hydroxy, un oxo, un cyano, un atome d'halogène ou un trifluorométhyle ;

– R_{57} représente un (C_1-C_6) alkyle non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi parmi : un hydroxy, un oxo, un cyano, un groupe $-OR_{52}$, un groupe $-NR_{55}R_{56}$, un groupe $-NR_{55}COR_{56}$, un atome d'halogène, un trifluorométhyle ou un phényle lui-même non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi indépendamment parmi un hydroxy, un oxo, un cyano, un groupe $-NHR_{52}$, un groupe $-NR_{55}R_{56}$, un groupe $-NR_{55}COR_{56}$, un atome d'halogène, un trifluorométhyle ou un (C_1-C_3) alkyle ;

– R_{58} représente un hydrogène ; un (C_1-C_6) alkyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un hydrogène ou un hydroxy ; un oxo ; un groupe $-OR_{52}$; un trifluorométhyle ; un nitro ; un cyano ; un groupe $-NR_{55}R_{56}$; un groupe $-NR_{55}COR_{56}$; un groupe $-NR_{55}CO_2R_{56}$; un groupe $-NHS(O)_jR_{52}$; un groupe $-NR_{55}S(O)_jR_{56}$; un groupe $-CONR_{55}R_{56}$; un groupe $-COR_{52}$; un groupe $-CO_2R_{52}$; un groupe $-S(O)_jR_{52}$; un phényle ;

et le groupe B_8 étant autre que le groupe B_6 lorsque W_7 représente un hydrogène et W_6 et W_8 ensemble avec un diradical W_9 et l'atome de carbone de la pipéridine auquel ils sont liés constituent un cycle spirannique ;

et leurs sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques.

Les composés de formule (I) selon l'invention comprennent aussi bien les isomères optiquement purs que les racémiques.

Plus particulièrement, le radical Z peut être un groupe phényle, qui peut être non substitué ou éventuellement contenir un ou plusieurs substituants.

Lorsque Z est un groupe phényle, celui-ci peut être mono substitué ou disubstitué notamment en position 2,4 mais aussi par exemple en position 2,3 ou 4,5 ou 3,4 ou 3,5 ; il peut aussi être trisubstitué, notamment en position 2,4,6 mais aussi par exemple en 2,3,4 ou 2,3,5 ou 2,4,5 ou 3,4,5 ; tétrasubstitué, par exemple en 2,3,4,5 ; ou pentasubstitué.

Le radical Z peut également représenter un groupe aromatique bicyclique tel que le 1- ou 2-naphtyle ; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-indényle, dont une ou plusieurs liaisons peuvent être hydrogénées, lesdits groupes pouvant être non substitués ou contenir éventuellement un ou plusieurs substituants tels que : le groupe alkyle, phényle, cyano, hydroxyalkyle, hydroxy, oxo, alkylcarbonylamino et alcoxycarbonyl, thioalkyle, halogène, alcoxy, trifluorométhyle, dans lesquels les alkyles et les alcoxy sont en C₁-C₄.

Le radical Z peut être aussi un groupe pyridyle, thiadiazolyle, indolyle, indazolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, benzotriazolyle, benzofurannyle, benzothiényne, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzoxazinyle, benzodioxinyle, isoxazolyle, benzopyrannyle, thiazolyle, thiényne, furyle, pyrannyle, chroményne, isobenzofurannyle, pyrrolyle, pyrazolyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, indolizinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, acridinyle, isothiazolyle, isochromannyle, chromannyle, carboxyaryle, dont une ou plusieurs doubles liaisons peuvent être hydrogénées, lesdits groupes pouvant être non substitués ou contenir éventuellement un ou plusieurs substituants tels que : le groupe alkyle, phényle, cyano, hydroxyalkyle, hydroxy, alkylcarbonylamino et alcoxycarbonyl, thioalkyle dans lesquels les alkyles et les alcoxy sont en C₁-C₄.

Particulièrement, l'invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle :
- Z est Z' et représente :

. un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène ; un trifluorométhyle ; un cyano ; un hydroxy ; un nitro ; un amino non substitué ou substitué une ou deux fois par un (C₁-C₄)alkyle ; un benzylamino ; un carboxy ; un (C₁-C₁₀)alkyle ; un (C₃-C₈)cycloalkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ; un (C₁-C₁₀)alcoxy ; un (C₃-C₈)cycloalkyloxy non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ; un mercapto ; un (C₁-C₁₀)alkylthio ; un formyloxy ; un (C₁-C₆)alkylcarbonyloxy ; un formylamino ; un (C₁-C₆) alkylcarbonylamino ; un benzoylamino ; un (C₁-C₄)alcoxycarbonyl ; un (C₃-C₇) cycloalkyloxy-carbonyl ; un carbamoyl non substitué ou substitué une ou deux fois par un (C₁-

C₄)alkyle ; un uréido non substitué ou substitué une ou deux fois en position 3 par un (C₁-C₄)alkyle ou un (C₃-C₇)cycloalkyle ; un (pyrrolidin-1-yl)carbonylamino, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

. un naphthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy ;

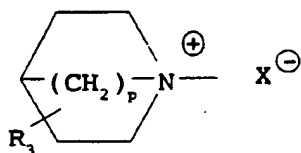
. un pyridyle ; un thiényle ; un indolyle ; un quinolyle ; un benzothiényle ; un imidazolyle.

Avantageusement, l'invention concerne les composés de formule (I) dans laquelle :

- W₁ représente un atome d'oxygène ;

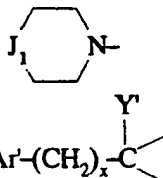
- B représente :

i - soit le groupe B₁ de formule :



dans laquelle p = 1 ou 2 et R₃ est l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle ou le groupe phényle ; X[⊖] est un anion ;

ii - soit le groupe B₂ de formule :



dans laquelle J₁ représente le groupe Ar'-(CH₂)_x-C

dans lequel :

- x est zéro ;

- Ar' est un groupe phényle non substitué, un groupe phényle substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un groupe nitro, un groupe hydroxyle, un groupe trifluorométhyle, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou un groupe (C₁-C₄)alcoxy ; ou un groupe pyridyle ;

- Y' représente un groupe hydroxy, un groupe amino, un groupe (C₁-C₇)alkyl-O-(CH₂)_q- ; un groupe -(CH₂)_q-NR₄COR₁₄ ; un groupe R₁₅COO-(CH₂)_q- ;

- q est égal à zéro ;

- R₄ représente l'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

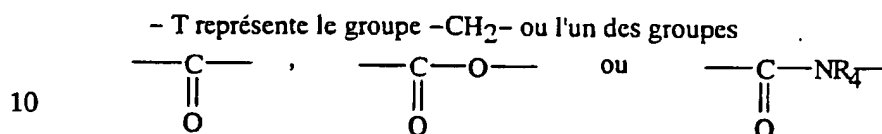
- R₁₄ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un phényle ; un pyrid-2-yle ;

- R₁₅ représente un (C₁-C₇)alkyle ;

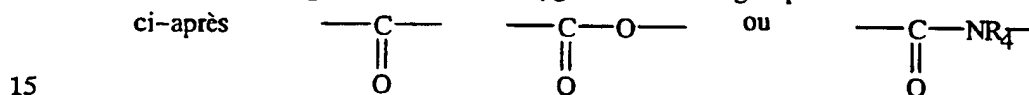
- m est égal à 2 ou 3 ;

- R₁ représente l'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- 5 - R_2 représente un hydrogène ; un (C_1-C_4) alkyle ; un $\omega-(C_1-C_4)$ alcoxy- (C_2-C_4) alkylène ; un $\omega-(C_1-C_4)$ alkylcarbonyloxy- (C_2-C_4) alkylène ; un ω -hydroxy- (C_2-C_4) alkylène ; un $\omega-(C_1-C_4)$ alkylthio- (C_2-C_4) alkylène ; un $\omega-(C_1-C_4)$ alcoxycarbonyl- (C_2-C_4) alkylène ; un ω -carboxy- (C_2-C_4) alkylène ; un $\omega-(C_1-C_4)$ alkylcarbonyl- (C_2-C_4) alkylène ; un ω -benzoyloxy- (C_2-C_4) alkylène ;
 - ou bien R_1 et R_2 ensemble constituent un groupe $-(CH_2)_n-CQ-$ avec $Q = H_2$ ou O et n est égal à 1, 2 ou 3.



dans lesquels R_4 est l'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle, à la condition que T représente $-CH_2-$ lorsque Q est l'oxygène et l'un des groupes



lorsque Q est l'hydrogène.

- A est une liaison directe ou représente un groupe $-(CH_2)_t-$ dans lequel t est égal à 1, 2 ou 3, ou un groupe $-CH=CH-$;
 - Z représente un phényle non substitué, un phényle substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un groupe hydroxy, un groupe nitro, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe trifluorométhyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy ; un groupe naphtyl-1 ou un groupe naphtyl-2 ;
 - Ar est un groupe phényle non substitué ou un groupe phényle substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C_1-C_4) alcoxy, un (C_1-C_4) alkyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiényle ; un benzothiényne ; un naphtyle ; un indolye éventuellement N-substitué par un (C_1-C_4) alkyle ou un benzyle ;

et leurs sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques.

- 30 Outre les sels quaternaires on peut former des sels des composés de formule (I). Ces sels comprennent aussi bien ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que l'acide picrique ou l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide mandélique ou camphosulfonique, que ceux qui forment des sels pharmaceutiquement acceptables, tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, 35 l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le

maléate, le fumarate, le naphthalène-2 sulfonate, le glycolate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate, le benzènesulfonate, le paratoluènesulfonate.

5 Les anions X^{\ominus} sont ceux normalement utilisés pour salifier les ions d'ammonium quaternaire, de préférence les ions chlorure, bromure, iodure, hydrogénosulfate, méthanesulfonate, paratoluènesulfonate, acétate, benzènesulfonate.

Dans la présente description les groupes alkyle ou alcoxy sont droits ou ramifiés ; par atome d'halogène on entend un atome de chlore, de brome, de fluor ou d'iode.

10 Dans la présente description, lorsque B représente un groupe B₅ ou B₆, par aryle on entend un radical phényle ou un radical carbocyclique, bicyclique, *ortho*-condensé, en C₉-C₁₀ et dans lequel au moins un des noyaux du cycle est aromatique ; par hétéroaryle on entend soit un hétérocycle aromatique monocyclique de cinq ou six chaînons contenant de un à quatre hétéroatomes, lesdits hétéroatomes étant choisis
15 parmi les atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, et ledit hétérocycle étant lié par un atome de carbone du cycle ou soit un hétérocycle aromatique bicyclique *ortho*-condensé de huit à dix chaînons contenant de un à quatre hétéroatomes tels que définis ci-dessus.

Dans les substituants du groupe Z = phényle, par (C₁-C₁₀)alkyle on entend par exemple un méthyle, un éthyle, un n-propyle, un isopropyle, un n-butyle, un isobutyle, un *sec*-butyle, un *tert*-butyle, un pentyle ou n-pentyle, un hexyle ou
20 n-hexyle, un heptyle ou un n-heptyle, un octyle ou n-octyle, un nonyle ou n-nonyle, un décyle ou un n-décyle; par (C₃-C₈)cycloalkyle éventuellement substitué par un méthyle on entend par exemple un cyclopropyle, un cyclobutyle, un cyclopentyle, un 1-, 2- ou 3-méthylcyclopentyle, un cyclohexyle, un 1-, 2-, 3- ou 4-méthylcyclohexyle, un cycloheptyle ou un cyclooctyle ; par (C₁-C₁₀)alcoxy on
25 entend par exemple un méthoxy, un éthoxy, un n-propoxy, un isopropoxy, un n-butoxy, un isobutoxy, un *sec*-butoxy, un *tert*-butoxy, un pentyloxy, un hexyloxy, un heptyloxy, un octyloxy, un nonyloxy ou un décyloxy ; par (C₃-C₈)cycloalkyloxy éventuellement substitué par un méthyle on entend par exemple un cyclopropyloxy, un cyclobutyloxy, un cyclopentyloxy, un 1-, 2- ou 3-méthylcyclopentyloxy, un
30 cyclohexyloxy, un 1-, 2-, 3- ou 4-méthylcyclohexyloxy, un cycloheptyloxy ou un cyclooctyloxy ; par (C₁-C₁₀)alkylthio on entend par exemple un méthylthio, un éthylthio, un n-propylthio, un isopropylthio, un n-butylthio, un isobutylthio, un *sec*-butylthio, un *tert*-butylthio, un pentythio, un hexylthio, un heptylthio, un octylthio, un nonylthio ou un décylthio ; par (C₁-C₆)alkylcarbonyloxy on entend par exemple un
35 acétyloxy, un propionyloxy, un butyryloxy, un valéryloxy, un caproyloxy, un heptanoyloxy ; par un (C₁-C₆)alkylcarbonylamino on entend par exemple un

acétylamino, un propionylamino, un butyrylamino, un isobutyrylamino, un valérylamino, un caproylamino ou un heptanoylamino ; par (C₁-C₄)alcoxycarbonyle on entend par exemple un méthoxycarbonyle, un éthoxycarbonyle, un n-propoxycarbonyle, un isopropoxycarbonyle, n-butoxycarbonyle, un isobutoxy-carbonyle, un *sec*-butoxycarbonyle ou un *tert*-butoxycarbonyle ; par (C₃-C₇)cyclo-alkyloxycarbonyle on entend par exemple un cyclopropyloxycarbonyle, un cyclobutyloxycarbonyle, un cyclopentyloxycarbonyle, un cyclohexyloxycarbonyle ou un cycloheptyloxycarbonyle.

De manière avantageuse, le radical Z représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, plus particulièrement un atome de chlore, de fluor ou d'iode, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy ; un naphthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy ; un pyridyle ; un thiényle ; un indolyle ; un quinolyle ; un benzothiényle ; un imidazolyle.

Le substituant Ar est de préférence un groupe phényle avantageusement substitué par deux atomes de chlore ou deux atomes de fluor, plus particulièrement dans les positions 3 et 4.

Les composés de formule (I) dans laquelle à la fois :

- R₁ et R₂ ensemble constituent un groupe -(CH₂)_n-CQ- dans lequel n est égal à 2 et Q est H₂ ou l'oxygène ;
 - W₁ représente un atome d'oxygène ;
 - Ar représente un 3,4-dichlorophényle ou un 3,4-difluorophényle ;
 - Z = Z' ;
- ainsi que leurs sels et solvates, notamment pharmaceutiquement acceptables, sont des composés préférés.

Les composés de formule (I) dans laquelle à la fois :

- R₁ représente l'hydrogène ;
- R₂ représente un groupe méthyle ;
- W₁ représente un atome d'oxygène ;
- m est égal à 2 ;
- Ar représente un 3,4-dichlorophényle ou un 3,4-difluorophényle ;
- Z = Z' ;
- B, T et A sont tels que définis précédemment pour (I) ;

ainsi que leurs sels et solvates, notamment pharmaceutiquement acceptables, sont des composés préférés.

Les composés de formule (I) dans laquelle à la fois :

- R_1 représente l'hydrogène ;
- 5 - R_2 représente un groupe méthyle ;
- W_1 représente un groupe $-NR-$ dans lequel R représente un groupe méthyle ;
- Ar représente un 3,4-dichlorophényle ou un 3,4-difluorophényle ;
- $Z = Z'$;
- m, B, T et A sont tels que définis précédemment pour (I) ;

10 ainsi que leurs sels et solvates, notamment pharmaceutiquement acceptables, sont des composés préférés.

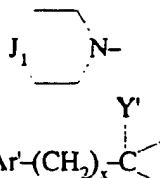
Les composés de formule (I) dans laquelle à la fois :

- R_1 et R_2 ensemble constituent un groupe $-(CH_2)_n-CQ-$ dans lequel n est égal à 2 et Q est H_2 ou l'oxygène ;
- 15 - W_1 représente un atome d'oxygène ;
- Ar représente un groupe phényle non substitué ou un groupe phényle substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un hydroxy, un alcoxy en C_1-C_4 , un alkyle en C_1-C_4 , lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiényle ; un benzothiényle ; un
- 20 naphthyle ; un indolyle éventuellement N-substitué par un alkyle en C_1-C_4 ou un benzyle ;
- Z représente un phényle non substitué, un phényle substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un groupe hydroxy, un groupe nitro, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe trifluorométhyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy ; un groupe naphthyl-1 ou un
- 25 groupe naphthyl-2 ;
- m, T et A sont tels que définis précédemment pour (I) ;
- B représente :
- i - soit le groupe B_1 de formule :



dans laquelle $p = 1$ ou 2 et R_3 est l'hydrogène, un (C_1-C_4) alkyle ou le groupe phényle ; X^- est un anion ;

- 35 ii - soit le groupe B_2 de formule :



dans laquelle J_1 représente le groupe $Ar'-(CH_2)_x-C$

5

dans lequel :

- x est zéro ;
- Ar' est un groupe phényle non substitué, un groupe phényle substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un groupe nitro, un groupe hydroxyle, un groupe trifluorométhyle, un groupe (C_1-C_4) alkyle ou un groupe (C_1-C_4) alcoxy ; ou un
- 10 groupe pyridyle ;
- Y' représente un groupe hydroxy, un groupe amino, un groupe (C_1-C_7) alkyl-O- $(CH_2)_q$; un groupe $-(CH_2)_q-NR_4COR_{14}$; un groupe $R_{15}COO-(CH_2)_q$;
- q est égal à zéro ;

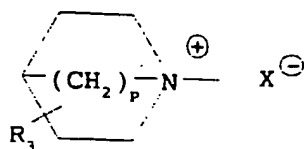
15

ainsi que leurs sels et solvates, notamment pharmaceutiquement acceptables, sont également des composés préférés.

Les composés de formule (I) dans laquelle à la fois :

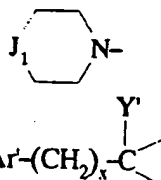
- R_1 représente l'hydrogène ;
- R_2 représente un groupe méthyle ;
- 20 - W_1 représente un atome d'oxygène ;
- m est égal à 2 ;
- Ar représente un groupe phényle non substitué ou un groupe phényle substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un hydroxy, un alcoxy en C_1-C_4 , un alkyle en C_1-C_4 , lesdits
- 25 substituants étant identiques ou différents ; un thiényle ; un benzothiényne ; un naphthyle ; un indolyle éventuellement N-substitué par un alkyle en C_1-C_4 ou un benzyle ;
- Z représente un phényle non substitué, un phényle substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un groupe hydroxy, un groupe nitro, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un
- 30 groupe trifluorométhyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy ; un groupe naphthyl-1 ou un groupe naphthyl-2 ;
- T et A sont tels que définis précédemment pour (I) ;
- B représente :
- i - soit le groupe B_1 de formule :

35



5 dans laquelle $p = 1$ ou 2 et R_3 est l'hydrogène, un (C_1-C_4) alkyle ou le groupe phényle ; X^{\ominus} est un anion ;

ii - soit le groupe B_2 de formule :



10

dans laquelle J_1 représente le groupe $Ar'-(CH_2)_x-C$

dans lequel :

- x est zéro ;
- 15 - Ar' est un groupe phényle non substitué, un groupe phényle substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un groupe nitro, un groupe hydroxyle, un groupe trifluorométhyle, un groupe (C_1-C_4) alkyle ou un groupe (C_1-C_4) alcoxy ; ou un groupe pyridyle ;
- Y' représente un groupe hydroxy, un groupe amino, un groupe (C_1-C_7) alkyl-O- $(CH_2)_q$; un groupe $-(CH_2)_q-NR_4COR_{14}$; un groupe $R_{15}COO-(CH_2)_q$;
- 20 - q est égal à zéro ;

ainsi que leurs sels et solvates, notamment pharmaceutiquement acceptables, sont également des composés préférés.

Parmi ces composés, les composés ci-après sont particulièrement préférés :

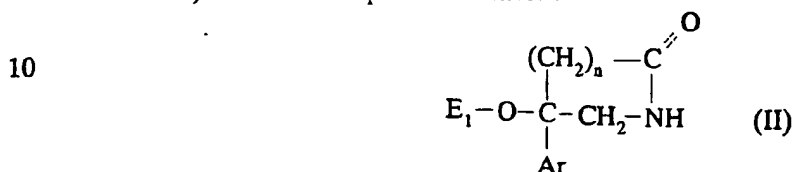
- 25 - le chlorure de 4-phényl-1-[2-[3-(3,4-dichlorophényl)-1-(3-isopropoxybenzyl-carbonyl)pipérid-3-yloxy]éthyl]quinuclidinium ;
- le chlorhydrate de 4-phényl-4-propionyloxy-1-[2-[3-(3,4-dichlorophényl)-1-benzoylpipérid-3-yloxy]éthyl]pipéridine ;
- le chlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(N-méthyl-N-benzyloxycarbonylamino)éthoxy]éthyl]pipéridine ;
- 30 - le chlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(N-méthyl-N-phénylcarbonylamino)éthoxy]éthyl]pipéridine.
- le chlorure de 4-benzyl-1-[2-[3-(3,4-dichlorophényl)-1-(3-isopropoxybenzylcarbonyl)pipérid-3-yloxy]éthyl]quinuclidinium ;
- 35 - le chlorure, chlorhydrate de 4-phényl-1-[2-[N-méthyl-N-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-[N'-méthyl-N'-(3-isopropoxybenzylcarbonyl)amino]éthyl]amino]éthyl] quinuclidinium.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'obtention des composés de formule (I) et de leurs sels.

L'un des procédés d'obtention selon l'invention (procédé A) convient pour l'obtention des composés de formule (I) dans laquelle à la fois R_1 et R_2 ensemble constituent un groupe $-(CH_2)_n-CO$ dans lequel Q est l'oxygène et W_1 représente un atome d'oxygène.

Ce procédé consiste à :

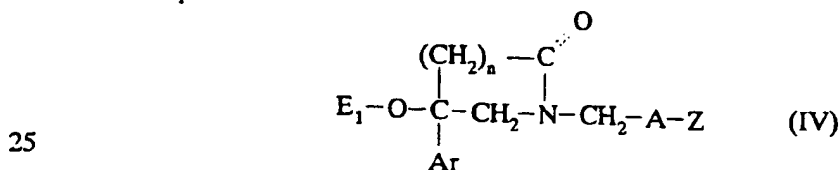
1) traiter un composé de formule :



dans laquelle Ar est tel que défini précédemment pour un composé de formule (I) et E_1 représente un groupe O-protecteur, en particulier le groupe tétrahydropyran-2-yle, avec un dérivé halogéné de formule :

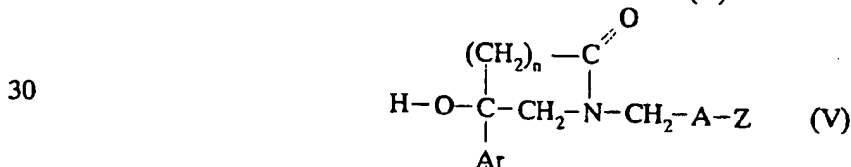


dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome, et A et Z sont tels que définis précédemment pour un composé de formule (I), lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est $-\text{CH}_2-$, en présence d'une base telle que par exemple l'hydruide de sodium ou le tert-butylate de potassium, pour former le composé de formule :

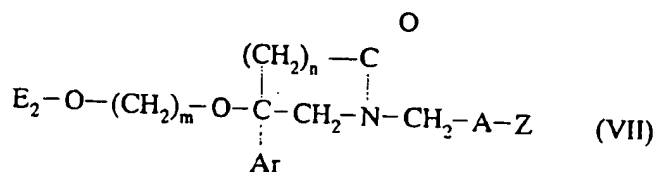


2) éliminer le groupe protecteur E_1 par action d'un acide ;

3) traiter le composé ainsi obtenu de formule (V) :



avec un composé de formule (VI) : $\text{Hal}-(CH_2)_m-\text{O}-E_2$ dans laquelle E_2 est un groupe O-protecteur tel que le groupe tétrahydropyran-2-yle, Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome, et m est tel que défini pour un composé de formule (I), pour former le composé de formule (VII) :



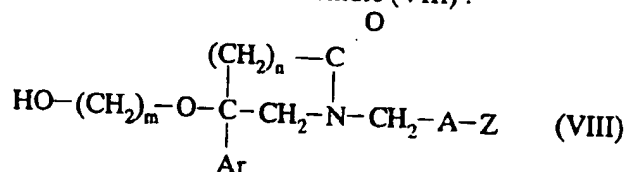
5

dans laquelle E_2 , m , Ar , A et Z sont tels que définis précédemment ;

4) éliminer le groupe protecteur E_2 par action d'un acide ;

5) traiter le composé ainsi obtenu de formule (VIII) :

10



avec un composé de formule :

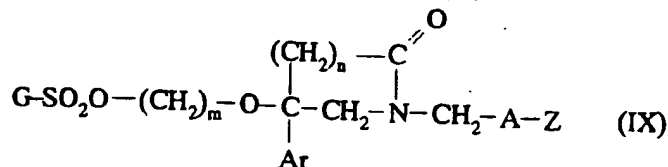
15



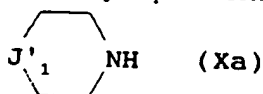
dans laquelle G représente un groupe méthyle, phényle, tolyle, trifluorométhyle ;

6) faire réagir le sulfonate ainsi obtenu de formule :

20

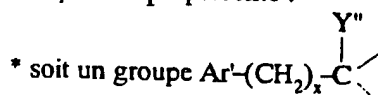


- soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



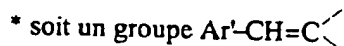
25

dans laquelle J'_1 représente :

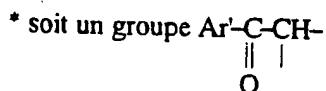


30

dans lequel Ar' et x sont tels que définis pour (I) et Y'' représente soit Y' tel que défini pour (I), soit un précurseur de Y' , étant entendu que lorsque Y'' contient un hydroxyle ou un groupe aminé, ces groupes peuvent être protégés ;



dans lequel Ar' est tel que défini pour (I) ;



35

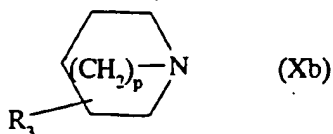
dans lequel Ar' est tel que défini pour (I) ;

* soit un groupe $\text{Ar}'\text{-W}_2\text{-CH-}$

dans lequel Ar' et W_2 sont tels que définis pour (I) ;

– soit avec une amine tertiaire cyclique de formule :

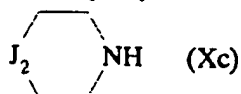
5



dans laquelle p et R_3 sont tels que définis précédemment pour un composé de formule (I) ;

10

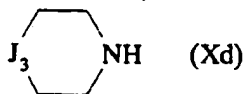
– soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



dans laquelle J_2 est tel que défini précédemment pour (I) ;

15

– soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



dans laquelle J_3 est tel que défini précédemment pour (I) ;

20

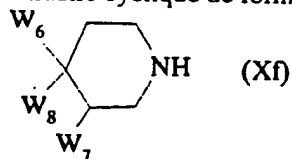
– soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



dans laquelle W_4 est tel que défini précédemment pour (I) ;

– soit avec une amine secondaire cyclique de formule :

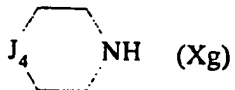
25



dans laquelle W_6 , W_7 et W_8 sont tels que définis précédemment pour (I) ;

30

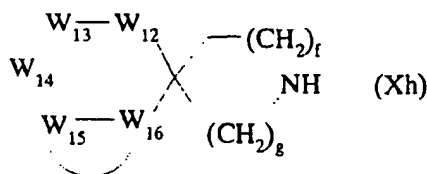
– soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



dans laquelle J_4 est tel que défini précédemment pour (I) ;

– soit avec un composé de formule :

35



5 dans laquelle f, g, W₁₂, W₁₃, W₁₄, W₁₅, W₁₆ sont tels que définis précédemment pour (I) ;

7) – soit, lorsqu'on a utilisé une amine secondaire cyclique de formule (Xa), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou un composé de formule (Xh) et après déprotection éventuelle des groupes hydroxyle ou aminé ou transformation éventuelle de Y'' en Y', transformer éventuellement le produit obtenu à l'étape 6) en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique ;

– soit, lorsqu'on a utilisé une amine tertiaire cyclique de formule (Xb), isoler le produit ainsi obtenu à l'étape 6) ou bien éventuellement échanger l'anion sulfonate du sel quaternaire ainsi obtenu avec un autre anion pharmaceutiquement acceptable.

15 Dans les étapes 2) et 4) on procède à l'élimination des groupes protecteurs E₁ ou E₂ par des méthodes classiques bien connues de l'homme du métier, par exemple par hydrolyse.

La substitution réalisée à l'étape 3) est effectuée à la température ambiante avec le dérivé Hal-(CH₂)_m-O-E₂ en solution dans un solvant organique, tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane et en présence d'un hydrure, tel que par exemple l'hydrure de sodium.

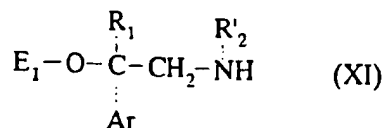
L'étape 6) du procédé A consiste à faire réagir le composé de formule (IX) avec une amine de formule (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou (Xh). On opère généralement en solution dans un solvant organique, tel que par exemple le diméthylformamide à une température comprise entre 20° et 80°C environ.

Les composés (I) obtenus sont isolés et purifiés selon les méthodes habituelles, comme par exemple la chromatographie ou la recristallisation.

Un autre procédé d'obtention (procédé B) selon l'invention convient pour préparer des composés de formule (I) dans laquelle à la fois R₁ et R₂ ensemble constituent un groupe -(CH₂)_n-CQ- avec Q = H₂ et n = 1, 2 ou 3 ou bien R₁ et R₂ sont distincts et tels que définis pour le composé (I) et W₁ représente un atome d'oxygène et B représente B' qui représente un des groupes B₂, B₃, B₄, B₅, B₆, B₇ ou B₈ tels que définis précédemment pour un composé de formule (I).

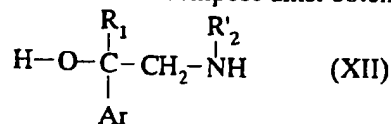
Ce procédé consiste à :

35 1) éliminer le groupe O-protecteur E₁ d'un composé de formule :

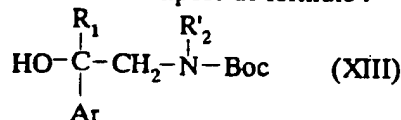


5 dans laquelle R_1 , Ar sont tels que définis précédemment pour un composé de formule (I), R'_2 représente un hydrogène, un (C_1-C_7) alkyle, un $\omega-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy- (C_2-C_4) alkylène, un ω -hydroxy- (C_2-C_4) alkylène, un $\omega-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylthio- (C_2-C_4) alkylène, un $\omega-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxycarbonyl- (C_2-C_4) alkylène, un ω -carboxy- (C_2-C_4) alkylène, un $\omega-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylcarbonyl- (C_2-C_4) alkylène, un $\omega-\text{R}_6\text{R}_7\text{NCO}$ - (C_2-C_4) alkylène, un ω -cyano- (C_1-C_3) alkylène ou R_1 et R'_2 ensemble constituent un groupe $-(\text{CH}_2)_n-\text{CQ}$ ($n = 1, 2$ ou 3 et $\text{Q} = \text{H}_2$) et E_1 représente un groupe O-protecteur, en particulier le groupe tétrahydropyran-2-yle, par action d'un acide ;

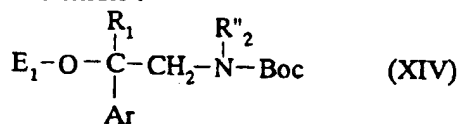
2) protéger la fonction amine du composé ainsi obtenu de formule :



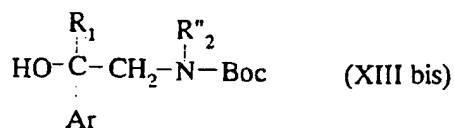
par réaction, par exemple, avec le di-*tert*-butyldicarbonate (Boc_2O) dans un solvant tel que le dioxane pour obtenir le composé de formule :



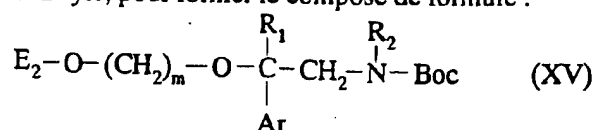
3) éventuellement, lorsque dans le composé de formule (XI), R'_2 représente un ω -hydroxy- (C_2-C_4) alkylène, protéger la fonction amine comme indiqué à l'étape 2) puis protéger l'hydroxyle ou, éventuellement transformer le groupe R'_2 en R''_2 pour obtenir un composé de formule :



30 dans laquelle E_1 , R_1 , Ar sont tels que définis précédemment et R''_2 représente un $\omega-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylcarbonyloxy- (C_2-C_4) alkylène, un ω -benzoyloxy- (C_2-C_4) alkylène, un ω -benzyloxy- (C_2-C_4) alkylène, un ω -formyloxy- (C_2-C_4) alkylène, un $\omega-\text{R}_5\text{NHCOO}$ - (C_2-C_4) alkylène, un $\omega-\text{R}_8\text{R}_9\text{N}$ - (C_2-C_4) alkylène, un $\omega-\text{R}_{10}\text{CON}$ R_{11} - (C_2-C_4) alkylène, un $\omega-\text{R}_{12}\text{OCONR}_{11}$ - (C_2-C_4) alkylène, un $\omega-\text{R}_6\text{R}_7\text{NCON}$ R_{11} - (C_2-C_4) alkylène, un $\omega-\text{R}_{13}\text{SO}_2\text{NR}_{11}$ - (C_2-C_4) alkylène ; puis éliminer sélectivement le groupe protecteur E_1 par hydrolyse acide pour obtenir le composé de formule :

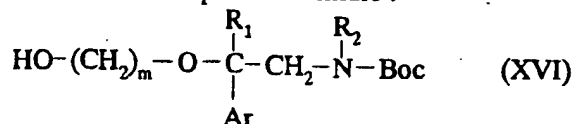


4) traiter le composé (XIII) ou (XIIIbis) obtenu à l'étape 2) ou à l'étape 3), étant entendu que lorsque R'₂ représente un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, l'hydroxyle est protégé, ou lorsque R''₂ représente un groupe ω-R₈R₉N-(C₂-C₄)alkylène dans lequel R₈ représente un hydrogène, l'amine est protégée, avec un composé de formule (VI) : Hal-(CH₂)_m-O-E₂ dans laquelle E₂ est un groupe O-protecteur, tel que le groupe tétrahydropyran-2-yle, pour former le composé de formule :

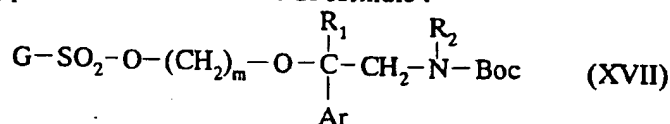


dans laquelle E₂, m, Ar, R₁ sont tels que définis précédemment et R₂ est tel que défini pour un composé de formule (I) ;

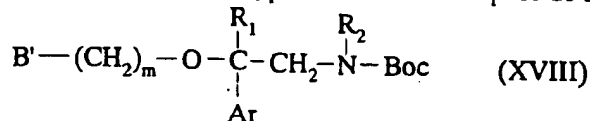
5) éliminer sélectivement le groupe protecteur E₂, par exemple lorsque E₂ représente un tétrahydropyran-2-yle par action du paratoluènesulfonate de pyridinium, pour obtenir un composé de formule :



6) traiter le composé (XVI), étant entendu que lorsque R₂ représente un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, l'hydroxyle est protégé, ou lorsque R''₂ représente un groupe ω-R₈R₉N-(C₂-C₄)alkylène dans lequel R₈ représente un hydrogène, l'amine est protégée, avec un composé de formule (XXIX) tel que défini précédemment dans le procédé A, pour obtenir le sulfonate de formule :

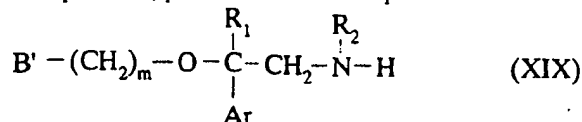


7) faire réagir le composé (XVII) avec un composé de formule (Xa), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou (Xh) tels que définis précédemment dans le procédé A, puis transformer éventuellement Y'' en Y', pour obtenir le composé de formule :



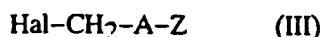
dans laquelle B' représente un groupe B₂, B₃, B₄, B₅, B₆, B₇ ou B₈ tels que définis précédemment pour un composé de formule (I) ;

8) déprotéger le groupe N-protecteur du composé (XVIII) par traitement en milieu acide fort, par exemple HCl, pour obtenir le composé de formule :



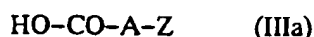
9) faire réagir le composé de formule (XIX)

- soit avec un dérivé halogéné de formule :



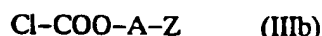
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome, A et Z sont tels que définis précédemment, lorsque R_1 et R_2 sont distincts et lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est $-\text{CH}_2-$;

- soit avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



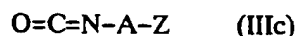
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est $-\text{CO}-$;

- soit avec un chloroformiate de formule :



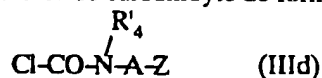
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est $-\text{COO}-$;

- soit avec un isocyanate de formule :



dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe $-\text{CO}-\text{NR}_4-$ dans lequel R_4 est un hydrogène ;

- soit avec un chlorure de carbamoyle de formule :



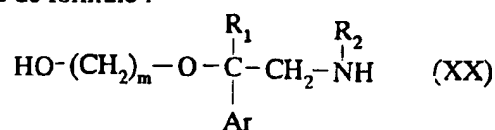
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, R'_4 est un groupe (C_1-C_4) alkyle, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est $-\text{CO}-\text{NR}_4-$ dans lequel R_4 est un (C_1-C_4) alkyle ;

10) et, après déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou aminés, ou transformation éventuelle de Y'' en Y' , transformer éventuellement le produit obtenu à l'étape 9) en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

Selon une variante du procédé B, le procédé C selon l'invention convient pour préparer des composés de formule (I) dans laquelle à la fois R_1 et R_2 ensemble constituent un groupe $-(\text{CH}_2)_n-\text{CQ}-$ avec $\text{Q} = \text{H}_2$ et $n = 1, 2$ ou 3 ou bien R_1 et R_2

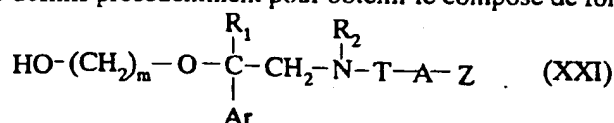
sont distincts et tels que définis pour le composé (I), W_1 représente un atome d'oxygène et B est tel que défini pour un composé de formule (I). Selon ce procédé :

1') on élimine simultanément le groupe protecteur E_2 et le groupe N-protecteur du composé (XV) obtenu à l'étape 4) du procédé B, étant entendu que lorsque R_2 est un ω -hydroxy-(C_2 - C_4)alkylène dont l'hydroxyle est protégé, ce dernier n'est pas affecté dans les conditions opératoires, ou lorsque R_2 représente un groupe ω - R_8R_9N -(C_2 - C_4)alkylène dans lequel l'amine est protégée, cette dernière n'est pas affectée dans les conditions opératoires, par traitement en milieu acide fort, par exemple avec HCl, pour obtenir le composé de formule :



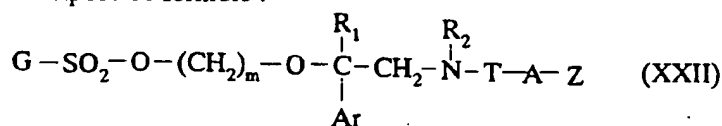
dans laquelle m, Ar, R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment pour (I);

2') on traite le composé (XX) avec l'un des composés (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) ou (IIId) tels que définis précédemment pour obtenir le composé de formule :



dans laquelle m, Ar, R_1 , R_2 , T, A et Z sont tels que définis précédemment ;

3') on traite le composé (XXI), étant entendu que lorsque R_2 est un ω -hydroxy-(C_2 - C_4)alkylène, l'hydroxyle est protégé, ou lorsque R_2 représente un groupe ω - R_8R_9N -(C_2 - C_4)alkylène dans lequel R_8 représente un hydrogène, l'amine est protégée, avec le composé de formule (XXIX) tel que défini précédemment, pour obtenir le composé de formule :



4') on fait réagir le composé (XXII) avec l'un des composés (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou (Xh) tels que définis précédemment ; et

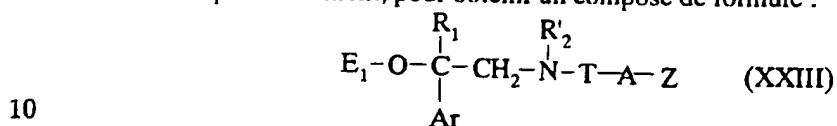
5') - soit, lorsqu'on a utilisé une amine secondaire cyclique de formule (Xa), (Xc), (Xd), (Xc), (Xf), (Xg) ou un composé de formule (Xh) et après déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou aminés, ou transformation éventuelle de Y'' en Y' , on transforme éventuellement le produit obtenu à l'étape 4') en l'un de ses sels avec une acide minéral ou organique ;

- soit, lorsqu'on a utilisé une amine tertiaire cyclique de formule (Xb) et après déprotection des groupes hydroxyle ou aminés, on isole le produit ainsi obtenu à l'étape

4') ou bien éventuellement on échange l'anion sulfonate du sel quaternaire ainsi obtenu avec un autre anion pharmaceutiquement acceptable.

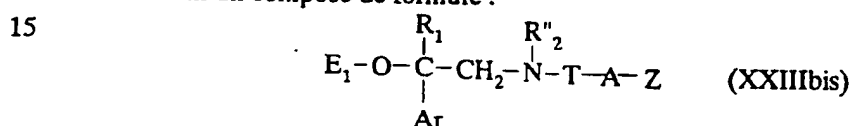
Selon une autre variante du procédé B (procédé C') et à la condition que T soit différent de -CO-NH- ou que -T-A- soit différent de -CO-(CH₂)₁-,

5 1") on traite un composé de formule (XI) tel que défini précédemment dans le procédé B avec l'un des composés de formule (III), (IIIa), (IIIb) ou (IIId) tels que définis précédemment, pour obtenir un composé de formule :



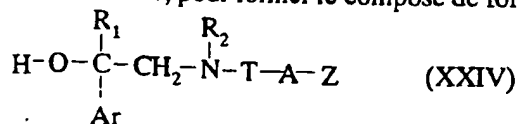
dans laquelle E₁, Ar, R₁, R'₂, T, A et Z sont tels que définis précédemment ;

2") éventuellement, lorsque R'₂ représente un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, on protège l'hydroxyle, ou éventuellement on transforme le groupe R'₂ en R''₂ pour obtenir un composé de formule :

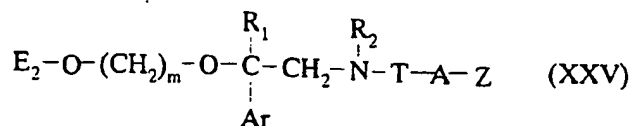


20 dans laquelle E₁, Ar, R₁, T, A et Z sont tels que définis précédemment et R''₂ représente un ω-(C₁-C₄)alkylcarbonyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω-benzoyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω-benzyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω-formyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₅NHCOO-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₈R₉N-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₁₀CONR₁₁-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₁₂OCONR₁₁-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₆R₇NCONR₁₁-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₁₃SO₂NR₁₁-(C₂-C₄)alkylène ;

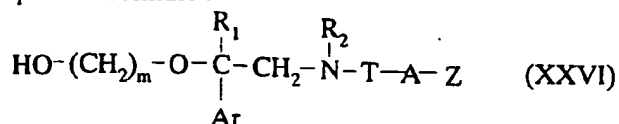
25 3") on élimine sélectivement le groupe protecteur E₁, du composé (XXIII) ou (XXIIIbis) par action d'un acide, pour former le composé de formule :



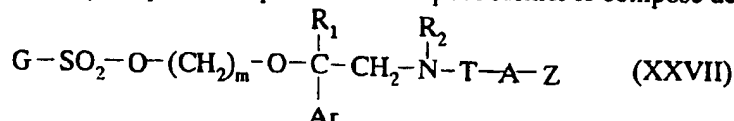
35 4") on traite le composé (XXIV) ainsi obtenu, étant entendu que lorsque R₂ est un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, l'hydroxyle est protégé, ou lorsque R₂ représente un groupe ω-R₈R₉N-(C₂-C₄)alkylène dans lequel R₈ représente un hydrogène, l'amine est protégée, avec un composé de formule (VI) : Hal-(CH₂)_m-O-E₂ dans laquelle E₂ est un groupe O-protecteur tel que le groupe tétrahydropyran-2-yle, pour obtenir le composé de formule :



5 5") on élimine sélectivement le groupe protecteur E₂ par action d'un acide pour obtenir le composé de formule :



10 6") on traite le composé (XXVI), étant entendu que lorsque R₂ est un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, l'hydroxyle est protégé, ou lorsque R₂ est un ω-R₈R₉N-(C₂-C₄)alkylène dans lequel R₈ est l'hydrogène, l'amine est protégée, avec le composé de formule (XXIX) tel que défini précédemment pour former le composé de formule :



15 7") on fait réagir le composé (XXVII) ainsi obtenu avec l'un des composés (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou (Xh) tels que définis précédemment ; et,

8") - soit, lorsqu'on utilise une amine secondaire cyclique de formule (Xa), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou (Xh) et après déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou aminés, ou transformation éventuelle de Y" en Y', on transforme éventuellement le produit obtenu à l'étape 7") en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique ;

20 - soit, lorsqu'on utilise une amine tertiaire cyclique de formule (Xb), et après déprotection éventuelle du groupe hydroxyle ou aminé, on isole le produit ainsi obtenu à l'étape 7") ou bien éventuellement on échange l'anion sulfonate du sel quaternaire ainsi obtenu avec un anion pharmaceutiquement acceptable.

25 Dans l'étape 9) du procédé B ou dans l'étape 2') du procédé C ou dans l'étape 1") du procédé C', comme dérivé fonctionnel de l'acide (IIIa), on utilise l'acide lui-même, convenablement activé par exemple par le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide ou par l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium (BOP), ou bien un des dérivés fonctionnels qui réagissent avec les amines, par exemple un anhydride, un anhydride mixte, le chlorure d'acide ou un ester activé, comme l'ester de paranitrophényle.

30 Lorsqu'on utilise un chloroformiate de formule (IIIb) la réaction s'effectue dans un solvant tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante et en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Lorsqu'on utilise un isocyanate de formule (IIIc) la réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le benzène pendant une nuit à température ambiante.

5 Lorsqu'on utilise un chlorure de carbamoyle de formule (IIId), la réaction s'effectue dans un solvant tel que le toluène ou le 1,2-dichloroéthane, à une température comprise entre 0°C et 110°C et en présence d'une base, telle que la triéthylamine.

10 Les étapes 7) du procédé B, 4') du procédé C ou 7") du procédé C' dans lequel on fait réagir un composé (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou (Xh) s'effectuent comme décrit précédemment dans le procédé A.

Les étapes 3) du procédé B ou 4") du procédé C' dans laquelle on fait réagir le composé (VI) s'effectuent comme décrit précédemment dans le procédé A.

15 Dans l'étape 3) du procédé B ou dans l'étape 2") du procédé C', éventuellement on soumet le composé ainsi obtenu à un traitement ultérieur pour préparer un composé de formule (XIV) ou un composé de formule (XXIII bis) par transformation du groupe R'₂ en R''₂ ou éventuellement lorsque R'₂ représente un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, on protège l'hydroxyle.

20 Ainsi, lorsque R'₂ représente un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, éventuellement on effectue une réaction d'O-acylation selon les méthodes connues de l'homme de l'art, pour obtenir un composé de formule (XIV) ou un composé de formule (XXIII bis) dans laquelle R''₂ représente un ω-(C₁-C₄)alkylcarbonyloxy-(C₂-C₄)alkylène ou un ω-benzoyloxy-(C₂-C₄)alkylène.

25 Par réaction d'un composé dans lequel R'₂ représente un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène avec l'acide formique dans l'anhydride acétique, on prépare un composé de formule (XIV) ou un composé de formule (XXIII bis) dans laquelle R''₂ représente un ω-formyloxy-(C₂-C₄)alkylène.

30 Par réaction d'un composé dans lequel R'₂ représente un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène avec un halogénure de benzyle selon les méthodes classiques, on prépare un composé de formule (XIV) ou un composé de formule (XXIII bis) dans laquelle R''₂ représente un ω-benzyloxy-(C₂-C₄)alkylène.

35 Par réaction d'un composé dans lequel R'₂ représente un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène avec un isocyanate de formule R₅-N=C=O on prépare un composé de formule (XIV) ou un composé de formule (XXIII bis) dans laquelle R''₂ représente un ω-R₅NHCOO-(C₂-C₄)alkylène.

Pour préparer un composé de formule (XIV) ou un composé de formule (XXIII bis) dans laquelle R''₂ représente un ω-R₁₀CONR₁₁-(C₂-C₄)alkylène dans lequel

R_{11} représente un hydrogène ou un (C_1-C_7) alkyle et R_{10} représente un hydrogène ou respectivement un (C_1-C_7) alkyle, un vinyle, un phényle, un benzyle, un pyridyle ou un (C_3-C_7) cycloalkyle éventuellement substitué, on fait réagir l'acide formique dans l'anhydride acétique ou respectivement un anhydride approprié de formule $(R_{10}CO)_2$ ou un chlorure d'acide approprié de formule $R_{10}COCl$ en présence d'une base telle que la triéthylamine, sur un composé de formule (XIV) ou un composé de formule (XXIII bis) dans laquelle R''_2 représente un ω - $HNR_{11}-(C_2-C_4)$ alkylène.

De même par action d'un chloroformiate de formule $R_{12}OCOCl$, on prépare les composés de formule (XIV) ou un composé de formule (XXIII bis) dans laquelle R''_2 représente un groupe ω - $R_{12}OCONR_{11}-(C_2-C_4)$ alkylène.

Par action d'un isocyanate de formule $R_7N=C=O$, on prépare les composés de formule (XIV) ou les composés de formule (XXIII bis) dans laquelle R''_2 représente un ω - $R_6R_7NCONR_{11}-(C_2-C_4)$ alkylène dans lequel R_6 représente un hydrogène.

Par action d'un chlorure de carbamoyl de formule R_6R_7NCOCl , on prépare les composés de formule (XIV) ou les composés de formule (XXIII bis) dans laquelle R''_2 représente un ω - $R_6R_7NCONR_{11}-(C_2-C_4)$ alkylène dans lequel R_6 représente un (C_1-C_7) alkyle.

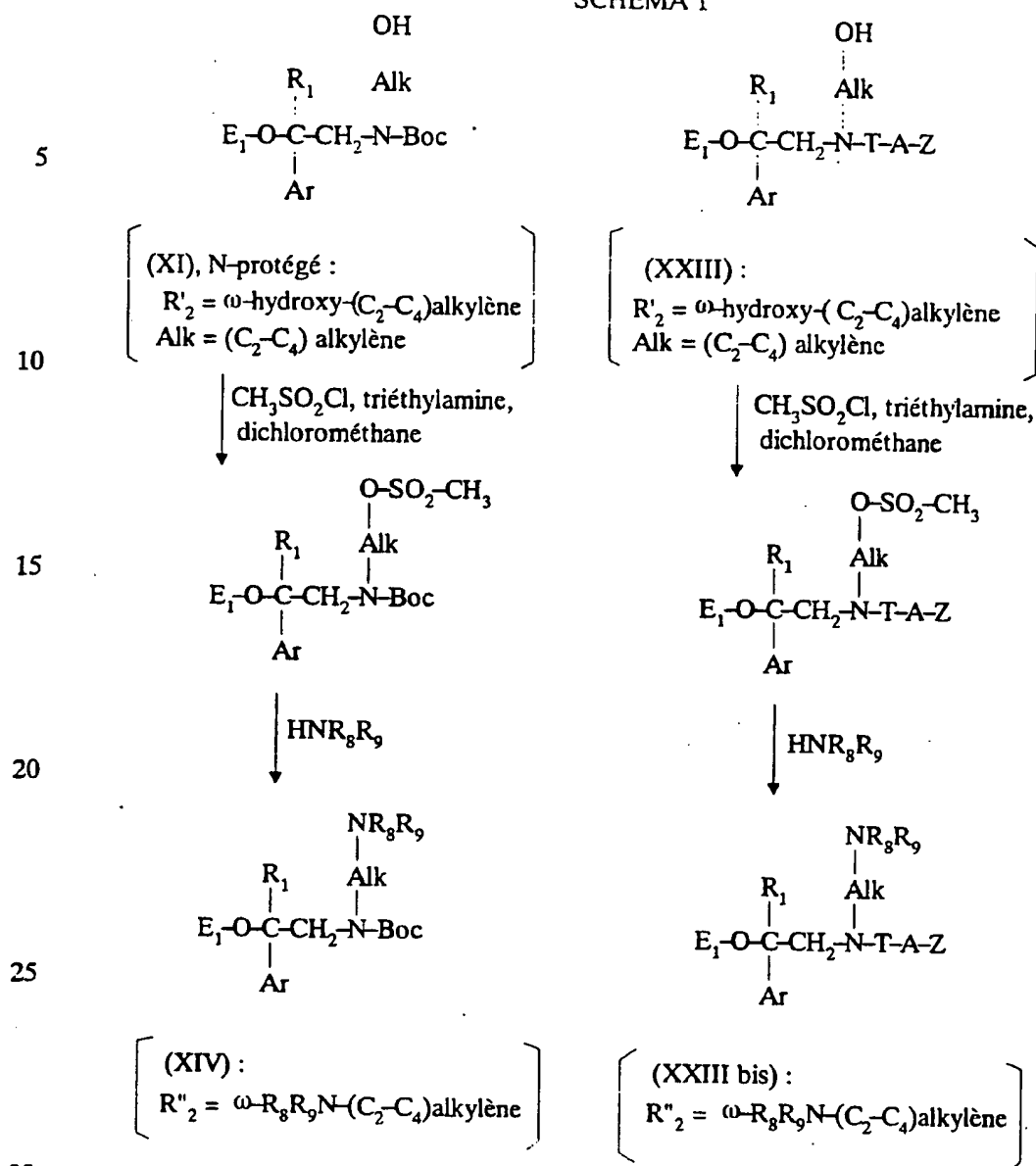
Par action d'un chlorure de sulfonyl de formule $R_{13}SO_2Cl$, on prépare les composés de formule (XIV) ou les composés de formule (XXIII bis) dans laquelle R''_2 représente un ω - $R_{13}SO_2NR_{11}-(C_2-C_4)$ alkylène.

On prépare un composé de formule (XIV) ou un composé de formule (XXIII bis) dans laquelle R''_2 représente un ω - $R_8R_9N-(C_2-C_4)$ alkylène dans lequel $R_8=R_9=H$, à partir d'un composé de formule (XI) ou d'un composé de formule (XXIII) dans laquelle R'_2 représente un ω -hydroxy- (C_2-C_4) alkylène selon la méthode décrite dans J. Med. Chem., 1989, 32, 391-396.

On peut également préparer un composé de formule (XIV) ou un composé de formule (XXIII bis) dans laquelle R''_2 représente un ω - $R_8R_9N-(C_2-C_4)$ alkylène dans lequel $R_8=R_9=H$ à partir d'un composé de formule (XI) ou d'un composé de formule (XXIII) dans laquelle R'_2 représente un ω -cyano- (C_1-C_3) alkylène par réduction du groupe nitrile selon les méthodes connues de l'homme de l'art.

On peut préparer un composé de formule (XIV) ou un composé de formule (XXIII bis) dans laquelle R''_2 représente un ω - $R_8R_9N-(C_2-C_4)$ alkylène en suivant les différentes étapes du procédé décrit dans le SCHEMA 1.

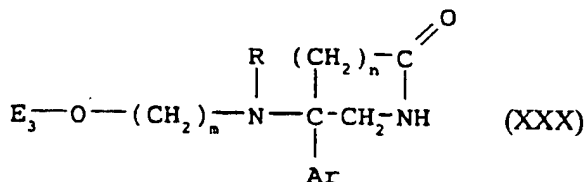
SCHEMA 1



Un autre procédé d'obtention (procédé D) selon l'invention convient pour préparer des composés de formule (I) dans laquelle à la fois R_1 et R_2 ensemble constitue un groupe $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-CQ-}$ dans lequel Q est l'oxygène et W_1 représente un groupe -NR- tel que défini pour (I).

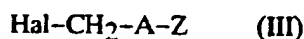
Ce procédé consiste à :

1) traiter un composé de formule :



5

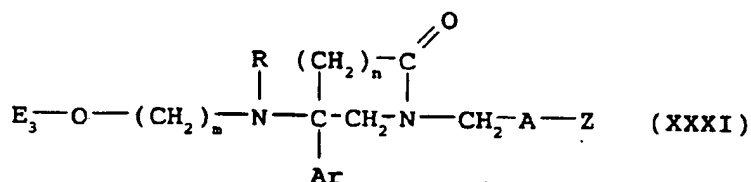
dans laquelle m, R et Ar, sont tels que définis précédemment pour un composé de formule (I) et E₃ représente un groupe O-protecteur, en particulier le groupe tétrahydropyran-2-yle, avec un dérivé halogéné de formule :



10

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome, et A et Z sont tels que définis précédemment pour un composé de formule (I), lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CH₂-, en présence d'une base telle que l'hydruide de sodium ou le *tert*-butylate de potassium, pour former le composé de formule :

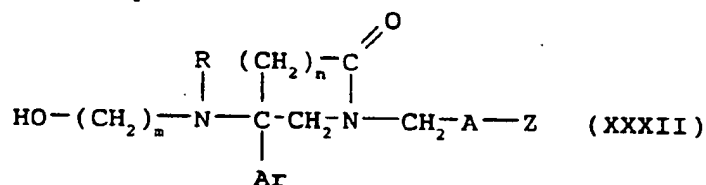
15



20

2) éliminer le groupe protecteur E₃ par action d'un acide ;

3) traiter le composé ainsi obtenu de formule :



25

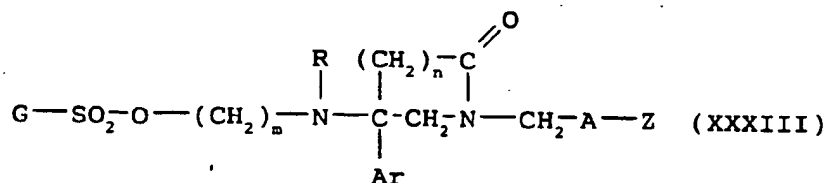
avec un composé de formule :



dans laquelle G représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle ;

4) faire réagir le sulfonate ainsi obtenu de formule :

30



35

avec l'un des composés de formule (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou (Xh) tels que définis précédemment dans le procédé A ; et,

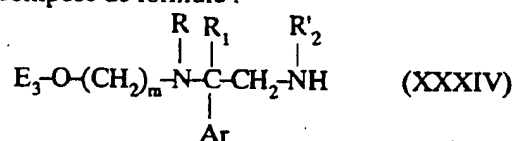
5) - soit, lorsqu'on a utilisé une amine secondaire cyclique de formule (Xa), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou un composé de formule (Xh) et après déprotection éventuelle des groupes hydroxyle ou aminé ou transformation éventuelle de Y" en Y', transformer éventuellement le produit obtenu à l'étape 4) en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique ;

- soit, lorsqu'on a utilisé une amine tertiaire cyclique de formule (Xb), isoler le produit ainsi obtenu à l'étape 4) ou bien éventuellement échanger l'anion sulfonate du sel quaternaire ainsi obtenu avec un autre anion pharmaceutiquement acceptable.

Un autre procédé d'obtention (procédé E) selon l'invention convient pour préparer des composés de formule (I) dans laquelle à la fois R₁ et R₂ ensemble constituent un groupe -(CH₂)_n-CQ- avec Q = H₂ et n = 1, 2 ou 3 ou bien R₁ et R₂ sont distincts et tels que définis pour le composé (I), W₁ représente un groupe -NR- et B est tel que défini pour un composé de formule (I).

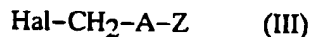
Ce procédé consiste à :

1) traiter un composé de formule :



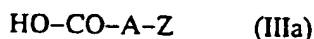
dans laquelle m, R, Ar, R₁ sont tels que définis précédemment pour un composé de formule (I), R'₂ représente un hydrogène, un (C₁-C₇)alkyle, un ω-(C₁-C₄)alcoxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω-(C₁-C₄)alkylthio-(C₂-C₄)alkylène, un ω-(C₁-C₄)alcoxycarbonyl-(C₂-C₄)alkylène, un ω-carboxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω-(C₁-C₄)alkylcarbonyl-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₆R₇NCO-(C₂-C₄)alkylène, un ω-cyano-(C₁-C₃)alkylène ou bien R₁ et R'₂ ensemble constituent un groupe -(CH₂)_n-CQ-(n = 1, 2 ou 3 et Q = H₂) et E₃ représente un groupe O-protecteur, en particulier le groupe tétrahydropyran-2-yle,

- soit avec un dérivé halogéné de formule :



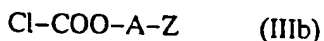
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome, A et Z sont tels que définis précédemment pour (I), lorsque R₁ et R₂ sont distincts et lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CH₂- ;

- soit avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



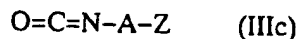
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CO- ;

- soit avec un chloroformiate de formule :



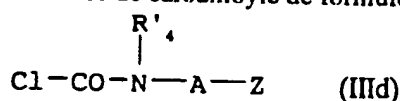
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -COO- ;

- soit avec un isocyanate de formule :



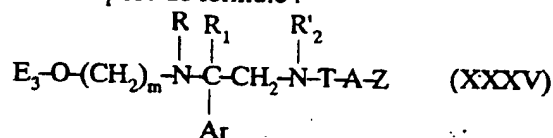
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe -CO-NR₄- dans lequel R₄ est un hydrogène ;

- soit avec un chlorure de carbamoyle de formule :

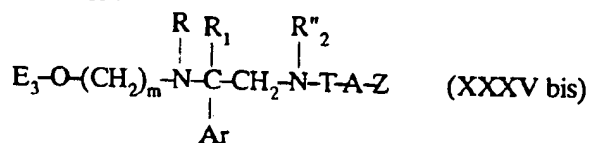


dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, R'₄ est un groupe (C₁-C₄) alkyle, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CO-NR₄- dans lequel R₄ est un (C₁-C₄) alkyle ;

pour obtenir un composé de formule :

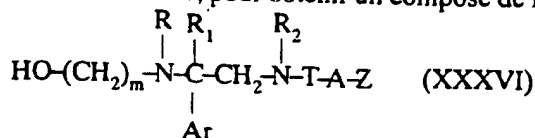


2) éventuellement, lorsque R'₂ représente un ω-hydroxy-(C₂-C₄) alkylène, protéger l'hydroxyle, ou éventuellement, transformer le groupe R'₂ en R''₂ pour obtenir un composé de formule :

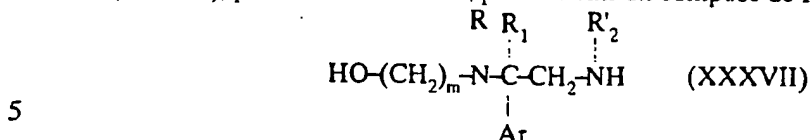


dans laquelle E₃, m, R, R₁, Ar, T, A et Z sont tels que définis précédemment et R''₂ représente un ω-(C₁-C₄) alkylcarbonyloxy-(C₂-C₄) alkylène, un ω-benzoyloxy-(C₂-C₄) alkylène, un benzyloxy-(C₂-C₄) alkylène, un ω-formyloxy-(C₂-C₄) alkylène, un ω-R₅NHCOO-(C₂-C₄) alkylène, un ω-R₈R₉N-(C₂-C₄) alkylène, un ω-R₁₀CONR₁₁-(C₂-C₄) alkylène, un ω-R₁₂OCONR₁₁-(C₂-C₄) alkylène, un ω-R₆R₇NCONR₁₁-(C₂-C₄) alkylène, un ω-R₁₃SO₂NR₁₁-(C₂-C₄) alkylène ;

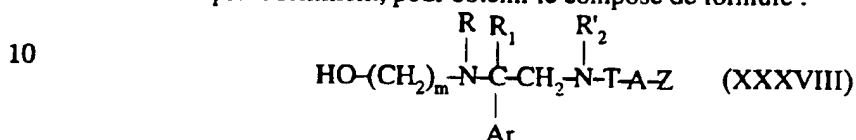
3) éliminer sélectivement le groupe protecteur E₃ du composé (XXXV) ou (XXXV bis) par action d'un acide, pour obtenir un composé de formule :



4) éventuellement éliminer le groupe protecteur E₃ d'un composé de formule (XXXIV), par action d'un acide, pour obtenir un composé de formule :

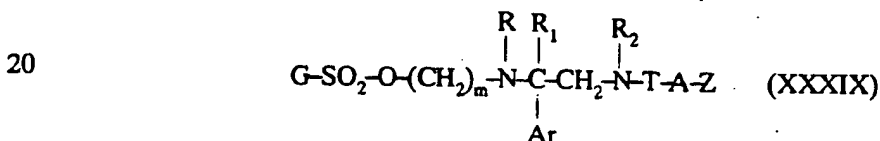


dans laquelle m, R, Ar, R₁ et R'₂ sont tels que définis précédemment ; puis traiter le composé (XXXVII) avec l'un des composés (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) ou (IIId) tels que définis précédemment, pour obtenir le composé de formule :



dans laquelle m, R, Ar, T, A, Z, R₁ et R'₂ sont tels que définis précédemment ;

5) traiter le composé (XXXVI) ou (XXXVIII), étant entendu que lorsque R₂ ou R'₂ est un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, l'hydroxyle est protégé ou lorsque R₂ est un ω-R₈R₉N-(C₂-C₄)alkylène dans lequel R₈ est l'hydrogène, l'amine est protégée, avec un composé de formule (XXIX) tel que défini précédemment dans le procédé D, pour obtenir un composé de formule :



6) faire réagir le sulfonate ainsi obtenu avec l'un des composés (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou (Xh) tels que définis précédemment dans le procédé A ; et

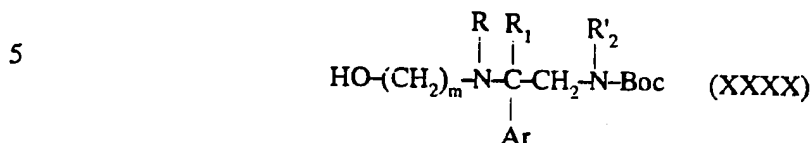
7) - soit, lorsqu'on a utilisé une amine secondaire cyclique de formule (Xa), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou un composé de formule (Xh) et après déprotection éventuelle des groupes hydroxyle ou aminé ou transformation éventuelle de Y" en Y', transformer éventuellement le produit obtenu à l'étape 6) en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique ;

- soit, lorsqu'on a utilisé une amine tertiaire cyclique de formule (Xb), isoler le produit ainsi obtenu à l'étape 6) ou bien éventuellement échanger l'anion sulfonate du sel quaternaire ainsi obtenu avec un autre anion pharmaceutiquement acceptable.

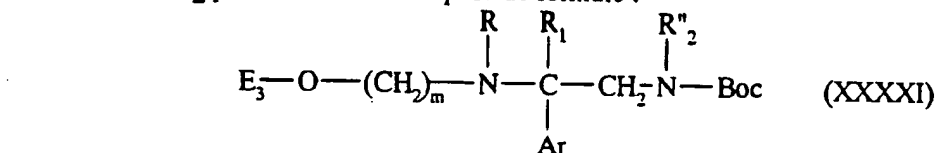
Selon une variante du procédé E et lorsque B représente B' qui représente un des groupes B₂, B₃, B₄, B₅, B₆, B₇ ou B₈ tels que définis pour un composé de formule (I),

1') on élimine le groupe O-protecteur E₃ du composé de formule (XXXIV), pour obtenir le composé de formule (XXXVII) tel que défini à l'étape 4) du procédé E ;

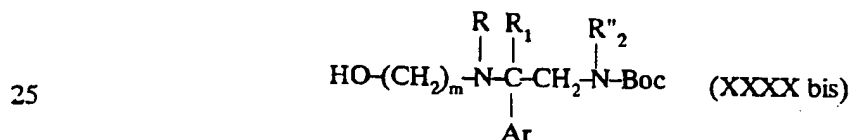
2') on protège la fonction amine du composé de formule (XXXVII) par réaction, par exemple, avec le di-*tert*-butyldicarbonate (Boc₂O) dans un solvant tel que le dioxane pour obtenir un composé de formule :



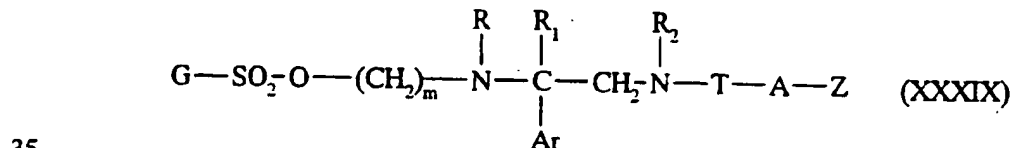
3') éventuellement, lorsque dans le composé de formule (XXXIV), R'₂ représente un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, on protège la fonction amine comme indiqué à l'étape 2') puis on protège l'hydroxyle ou, éventuellement on transforme le groupe R'₂ en R''₂ pour obtenir un composé de formule :



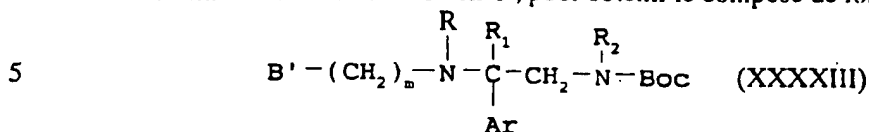
dans laquelle m, R, E₃, R₁, Ar sont tels que définis précédemment et R''₂ représente un ω-(C₁-C₄)alkylcarbonyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω-benzoyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω-benzyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω-formyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₅NHCOO-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₈R₉N-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₁₀CONR₁₁-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₁₂CONR₁₁-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₆R₇NCONR₁₁-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₁₃SO₂NR₁₁-(C₂-C₄)alkylène ; puis on élimine sélectivement le groupe protecteur E₃ par hydrolyse acide pour obtenir le composé de formule :



4') on traite le composé (XXXX) ou le composé (XXXX bis), étant entendu que lorsque R'₂ représente un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, l'hydroxyle est protégé, ou lorsque R''₂ représente un groupe ω-R₈R₉N-(C₂-C₄)alkylène dans lequel R₈ représente un hydrogène, l'amine est protégée, avec un composé de formule (XXIX) tel que défini précédemment dans le procédé A, pour obtenir le sulfonate de formule :

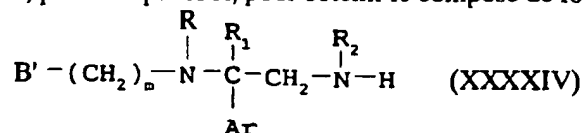


5') on fait réagir le composé (XXXXII) avec un composé de formule (Xa), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou (Xh) tels que définis précédemment dans le procédé A, on transforme éventuellement Y'' en Y', pour obtenir le composé de formule :



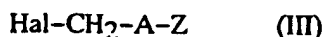
dans laquelle B' représente un groupe B₂, B₃, B₄, B₅, B₆, B₇ ou B₈ tels que définis précédemment pour un composé de formule (I) ;

6') on déprotège le groupe N-protecteur du composé (XXXXIII) par traitement en milieu acide fort, par exemple HCl, pour obtenir le composé de formule :



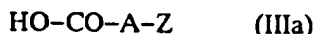
7') on fait réagir le composé de formule (XXXXIV)

- soit avec un dérivé halogéné de formule :



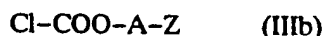
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome, A et Z sont tels que définis précédemment, lorsque R₁ et R₂ sont distincts et lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CH₂- ;

- soit avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



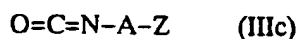
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CO- ;

- soit avec un chloroformiate de formule :



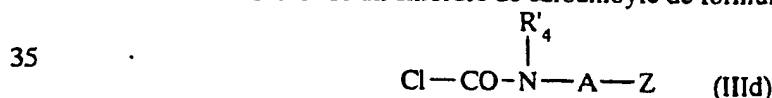
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -COO- ;

- soit avec un isocyanate de formule :



dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe -CO-NR₄- dans lequel R₄ est un hydrogène ;

- soit avec un chlorure de carbamoyle de formule :



dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, R'₄ est un groupe (C₁-C₄) alkyle, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CO-NR₄- dans lequel R₄ est un (C₁-C₄)alkyle ;

5 8') - et après déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou aminés, ou transformation éventuelle de Y'' en Y', on transforme éventuellement le produit obtenu à l'étape 7') en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

Dans l'étape 2) du procédé D ou l'étape 3) ou 4) du procédé E ou dans les étapes 1') ou 3') de la variante du procédé E, on procède à l'élimination du groupe protecteur E₃ par des méthodes classiques. Lorsque E₃ représente un groupe tétrahydropyran-2-yle, la déprotection s'effectue par hydrolyse acide en utilisant l'acide chlorhydrique dans un solvant tel que l'éther, le méthanol ou le mélange de ces solvants, ou en utilisant le p-toluènesulfonate de pyridinium dans un solvant tel que le méthanol, ou encore, en utilisant une résine Amberlyst® dans un solvant tel que le méthanol.

10 A l'étape 3) du procédé D ou à l'étape 5) du procédé E ou à l'étape 4') de la variante du procédé E, la réaction d'un chlorure de sulfonyle de formule (XXIX) s'effectue en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le benzène ou le toluène et à une température comprise entre -20°C et la température ambiante.

15 A l'étape 1) du procédé E ou à l'étape 7') de la variante du procédé E, la réaction avec un composé (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) ou (IIId) s'effectue comme décrit précédemment dans le procédé A, B ou C.

A l'étape 2) du procédé E ou à l'étape 3') de la variante du procédé E, la transformation du substituant R'₂ en R''₂ s'effectue comme décrit précédemment dans le procédé B ou C.

20 A l'étape 4) du procédé D) ou à l'étape 6) du procédé E ou à l'étape 5') de la variante du procédé E, la réaction avec un composé de formule (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou (Xh) s'effectue dans un solvant inerte tel que le N,N-diméthylformamide ou l'acétonitrile, à une température comprise entre 20°C et 90°C et en présence ou en l'absence d'une base. Lorsqu'on utilise une base, celle-ci est choisie parmi les bases organiques telles que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine ou parmi les carbonates ou bicarbonates de métal alcalin tels que le carbonate de potassium, le carbonate de sodium ou le bicarbonate de sodium.

25 Au cours de l'une quelconque des étapes des procédés A, B, C, C', D ou E de préparation des composés de formule (I) et plus particulièrement lorsqu'on met en oeuvre des composés de formule (Xc), (Xd), (Xc), (Xf), (Xg) ou (Xh), il peut être

nécessaire et/ou souhaitable de protéger les groupes fonctionnels réactifs ou sensibles, tels que les groupes amine, hydroxyle, thiol ou carboxy, présents sur l'une quelconque des molécules concernées. Cette protection peut s'effectuer en utilisant les groupes protecteurs conventionnels, tels que ceux décrits dans Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, Ed. Plenum Press, 1973 et dans Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Ed. John Wiley et Sons, 1991. L'élimination des groupes protecteurs peut s'effectuer à une étape ultérieure opportune en utilisant les méthodes connues de l'homme de l'art et qui n'affectent pas le reste de la molécule concernée.

Les groupes O-protecteurs éventuellement utilisés pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R_2 représente un ω -hydroxy(C_2-C_4)alkylène et/ou Y' représente un hydroxy sont les groupes O-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art tels que par exemple le tétrahydropyran-2-yle, l'acétyle ou le benzoyle.

Les groupes N-protecteurs éventuellement utilisés pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle Y' représente un amino sont les groupes N-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art tels que par exemple le groupe trityle, méthoxytrityle, *tert*-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle.

Selon que l'on veut obtenir à la dernière étape du procédé un composé de formule (I) totalement ou partiellement déprotégé, on choisit les groupes O-protecteurs et/ou N-protecteurs appropriés.

De façon particulière, lorsqu'on utilise comme groupe O-protecteur un groupe acétyle ou un groupe benzoyle, le composé de formule (I) obtenu représente le produit final dans lequel R_2 représente un ω -acétoxy(C_2-C_4)alkylène et/ou Y' représente un acétoxy ou R_2 représente un ω -benzyloxy(C_2-C_4)alkylène.

Les composés de formule (I) ainsi obtenus sont :

- soit isolés sous forme de base libre ou de sel, selon les techniques classiques, lorsque B représente B_2 , B_3 , B_4 , B_5 , B_6 , B_7 ou B_8 ,
- soit lorsque B représente B_1 , on isole le produit de formule (I) ou bien, éventuellement, on échange l'anion du sel quaternaire obtenu avec un autre anion pharmaceutiquement acceptable.

Lorsque le composé de formule (I) dans laquelle B représente B_2 , B_3 , B_4 , B_5 , B_6 , B_7 ou B_8 , est obtenu sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un alcool tel que l'isopropanol, ou dans un éther tel que l'éther diéthylique, avec une solution de l'acide choisi dans le même solvant, on obtient

le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques. Ainsi, on prépare par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, l'oxalate, le maléate, le fumarate, le naphthalène-2 sulfonate, le benzènesulfonate.

5 A la fin de la réaction, les composés de formule (I) dans laquelle B représente B₂, B₃, B₄, B₅, B₆, B₇ ou B₈ peuvent être isolés sous forme d'un de leurs sels, par exemple le chlorhydrate ou l'oxalate ; dans ce cas, s'il est nécessaire, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique, telle que l'hydroxyde de sodium ou la triéthylamine ou avec un carbonate ou bicarbonate alcalin,
10 tel que le carbonate ou bicarbonate de sodium ou de potassium.

L'anion sulfonate GSO_3^- issu de la réaction entre l'amine tertiaire de formule (Xb) et le composé de formule (IX), (XXII), (XXVII), (XXXIII) ou (XXXIX), peut être échangé, in situ ou après isolement du composé de formule (I) dans laquelle B représente un groupe B₁ dans lequel X^- est l'ion GSO_3^- , par un autre anion X^- ,
15 selon les méthodes conventionnelles, par exemple par échange en solution avec une solution saturée de chlorure de sodium ou avec une solution d'acide chlorhydrique lorsque X^- représente un anion chlorure, ou par échange de l'anion par élution du composé (I) sur une résine échangeuse d'ion, par exemple l'Amberlite IRA 68[®] ou Duolite A 375[®].

20 Le composé de formule (II) se prépare selon le schéma 2 ci-après :

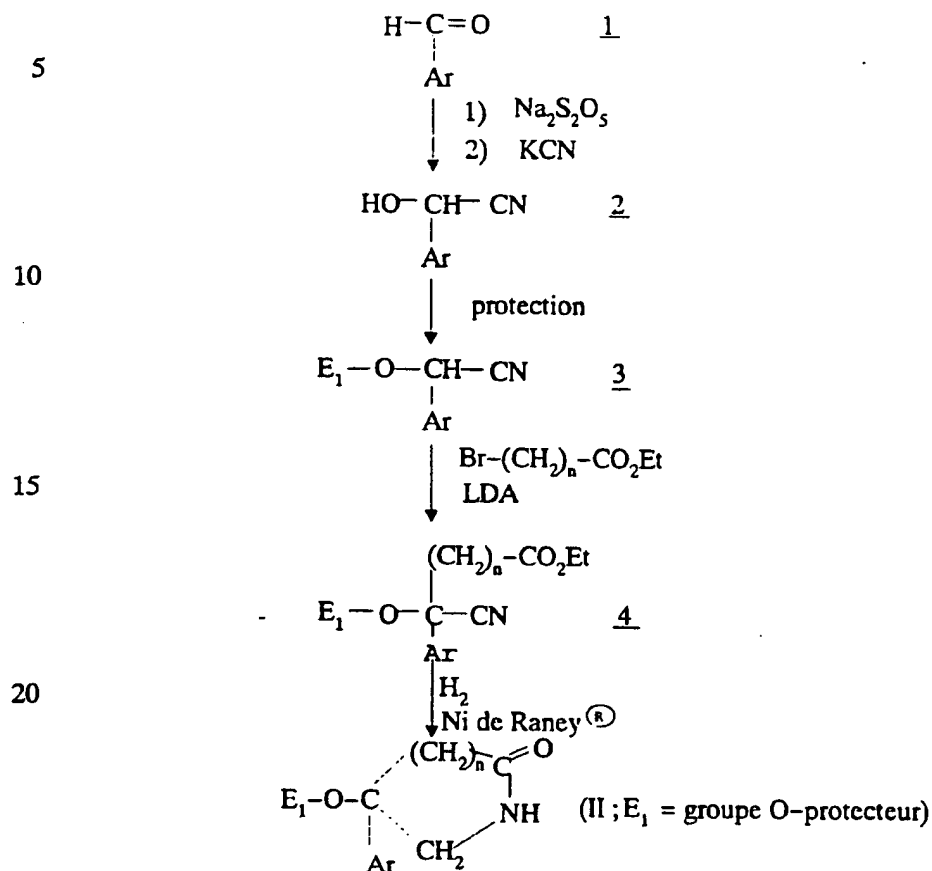
25

30

35

SCHEMA 2

Préparation des intermédiaires de formule II :



25 Le groupe hydroxy de la cyanhydrine 2 est ensuite protégé par réaction avec du 3,4-dihydro-2H-pyrane.

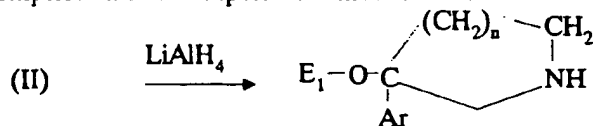
Le composé O-protégé 3 est ensuite substitué par le groupe $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOEt}$ par réaction avec un bromoalkylcarboxylate d'éthyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_3 après avoir été traité par du diisopropylamidure de lithium (LDA).

30 Le composé 4 résultant est ensuite soumis à une hydrogénation en présence de nickel de Raney[®] pour obtenir le composé de formule (II) ($\text{E}_1 = -\text{THP}$; $\text{Q} = \text{O}$).

Les conditions opératoires de chaque étape ci-dessus sont classiques et bien connues de l'homme du métier. Pour plus de détails on pourra se référer par exemple à (Chem. Ber., 1975, 108, 3475-3482).

35 Les composés de départ de formule (XI) dans laquelle R_1 et R'_2 ensemble constituent un groupe $-(\text{CH}_2)_n-\text{CQ}-$ dans lequel $n = 1,2$ ou 3 et $\text{Q} = \text{H}_2$ s'obtiennent

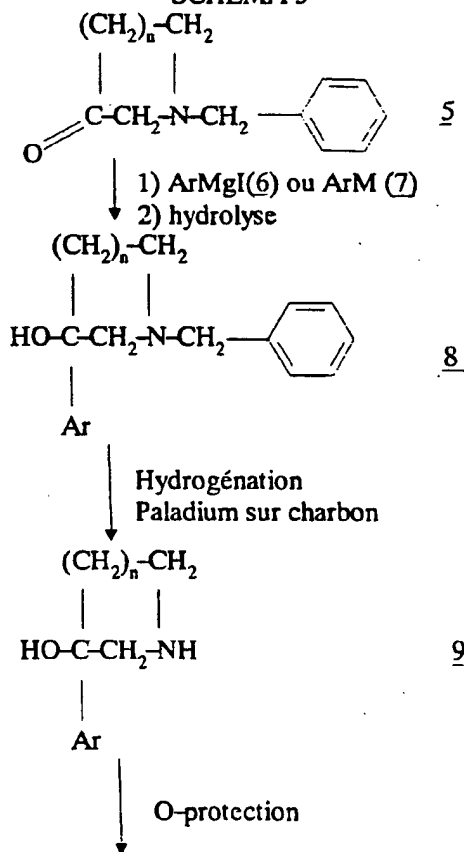
par réduction des composés de formule (II) selon des méthodes connues, telles que l'action d'un agent réducteur comme par exemple l'hydruide d'aluminium et de lithium, dans un solvant tel que l'éther diéthylique, le toluène ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre la température ambiante et 60°C.

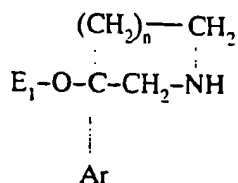


(XI ; $R_1 + R'_2 = -(CH_2)_n-CQ-$ avec $Q = H_2$)

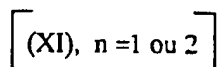
On peut également préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R_1 et R'_2 ensemble constituent un groupe $-(CH_2)_n-CQ-$ dans lequel $Q = H_2$, $n = 1$ ou 2 selon le SCHEMA 3.

SCHEMA 3





5

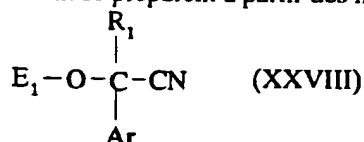


On fait réagir un composé 5 dans lequel $n = 1$ ou 2 avec un iodure organomagnésien 6 ou un composé organométallique 7 dans lequel M représente un métal réactif comme le lithium, dans des conditions anhydres, et après hydrolyse du produit intermédiaire obtenu on obtient un composé 8. Le composé 8 est ensuite N-déprotégé et le composé 9 ainsi obtenu est O-protégé pour donner un composé de formule (XI) attendu.

10

Les composés de départ de formule (XI) dans laquelle R_1 et R'_2 sont distincts et tels que définis précédemment se préparent à partir des nitriles de formule :

15

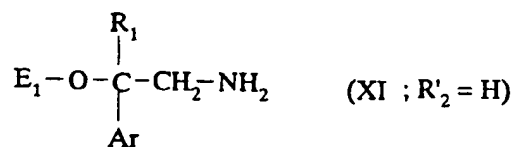


dans laquelle E_1 , Ar et R_1 sont tels que définis précédemment, par réduction puis substitution éventuelle de l'amine primaire obtenue.

20

La réduction des nitriles de formule (XXVIII) s'effectue par hydrogénation dans un alcool, tel que l'éthanol, en présence d'un catalyseur, tel que par exemple le nickel de Raney® et on obtient après isolation selon les méthodes classiques, l'amine primaire de formule :

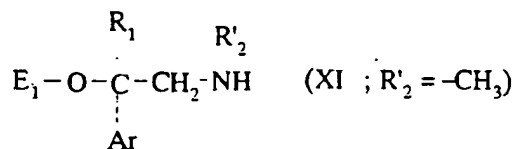
25



Pour préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R'_2 représente un groupe méthyle, on traite l'amine (XI ; $\text{R}'_2 = \text{H}$) avec le chloroformiate d'éthyle ou le di-*tert*butyldicarbonate, en présence d'une base, telle que la triéthylamine, et on obtient les carbamates correspondants. Les groupes carbonyles sont alors réduits selon les méthodes habituelles, telles que l'action d'un agent réducteur comme par exemple un hydrure métallique, tel que l'hydrure de lithium et d'aluminium ou par un hydrure du bore, tel que le diméthylsulfure de borane. La réduction est réalisée dans un solvant tel que l'éther diéthylique, le toluène ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre la température ambiante et 60°C . L'amine ainsi obtenue de formule :

30

35



5 est isolée selon les méthodes habituelles.

En remplaçant le chloroformiate d'éthyle par un chlorure d'un acide alcanoïque en C₂-C₇ et par réduction du groupe carbonyle du dérivé N-acylé ainsi obtenu, on prépare le composé de formule (XI) dans laquelle R'₂ est un alkyle en C₂-C₇.

10 Pour préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R'₂ représente un groupe ω-hydroxy(C₂-C₄)alkylène, on traite l'amine (XI ; R'₂ = H) par le chlorure d'éthylloxalyle, par l'hémimalonate d'éthyle ou par l'hémisuccinate d'éthyle, par exemple, et on obtient les dérivés N-acylés correspondants. Les groupes carbonyles sont alors réduits selon les méthodes habituelles.

15 De façon particulière on peut utiliser la réaction de l'acide glycolique avec l'amine (XI ; R'₂ = H), en présence de BOP et de triéthylamine, pour obtenir le dérivé N-acylé correspondant qui, après réduction du groupe carbonyle, permet d'obtenir un composé de formule (XI) dans laquelle R'₂ représente un groupe 2-hydroxyéthyle.

20 Lorsque le groupe ω-hydroxy(C₂-C₄)alkylène constitue le groupe R₂ du composé final de formule (I), il est nécessaire de protéger la fonction hydroxyle. Cette étape de protection peut s'effectuer de manière classique en utilisant un groupe O-protecteur qui ne sera pas hydrolysé lors de la déprotection du groupe E₁ ou E₂.

25 Pour préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R'₂ représente un groupe ω-(C₁-C₄)alcoxy(C₂-C₄)alkylène, on fait réagir l'amine (XI ; R'₂ = H) avec un acide ω-(C₁-C₄)alcoxy(C₂-C₄)alcanoïque, en présence de BOP et d'une base telle que la triéthylamine, puis on réduit le groupe carbonyle du dérivé N-acylé obtenu intermédiairement.

30 Pour préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R'₂ représente un ω-(C₁-C₄)alcoxycarbonyl(C₂-C₄)alkylène, on fait réagir l'amine (XI ; R'₂ = H) avec un ω-halogéno(C₂-C₄)alkylèncarboxylate d'alkyle(C₁-C₄) tel que par exemple le 3-bromopropionate d'éthyle, le 4-bromobutyrate d'éthyle ou le 5-bromovalérate d'éthyle.

35 L'hydrolyse des composés de formule (XI) dans laquelle R'₂ représente un ω-(C₁-C₄)alcoxycarbonyl(C₂-C₄)alkylène conduit, selon les méthodes classiques, aux composés de formule (XI) dans laquelle R'₂ représente un ω-carboxy(C₂-C₄)alkylène.

Pour préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R'₂ représente un ω-(C₁-C₄)alkylthio(C₂-C₄)alkylène, on fait réagir l'amine (XI ; R'₂ = H) avec un

ω -halogéno-(C₂-C₄)alkylénethioalkyle(C₁-C₄) tel que, par exemple, le 2-chloro-1-méthylthioéthane.

Par réaction d'un composé de formule (XI) dans laquelle R'₂ représente un ω -carboxy-(C₂-C₄)alkylène avec un composé de formule NHR₆R₇ selon les méthodes classiques du couplage peptidique, on obtient un composé de formule (XI) dans laquelle R'₂ représente un ω -R₆R₇NCO-(C₂-C₄)alkylène.

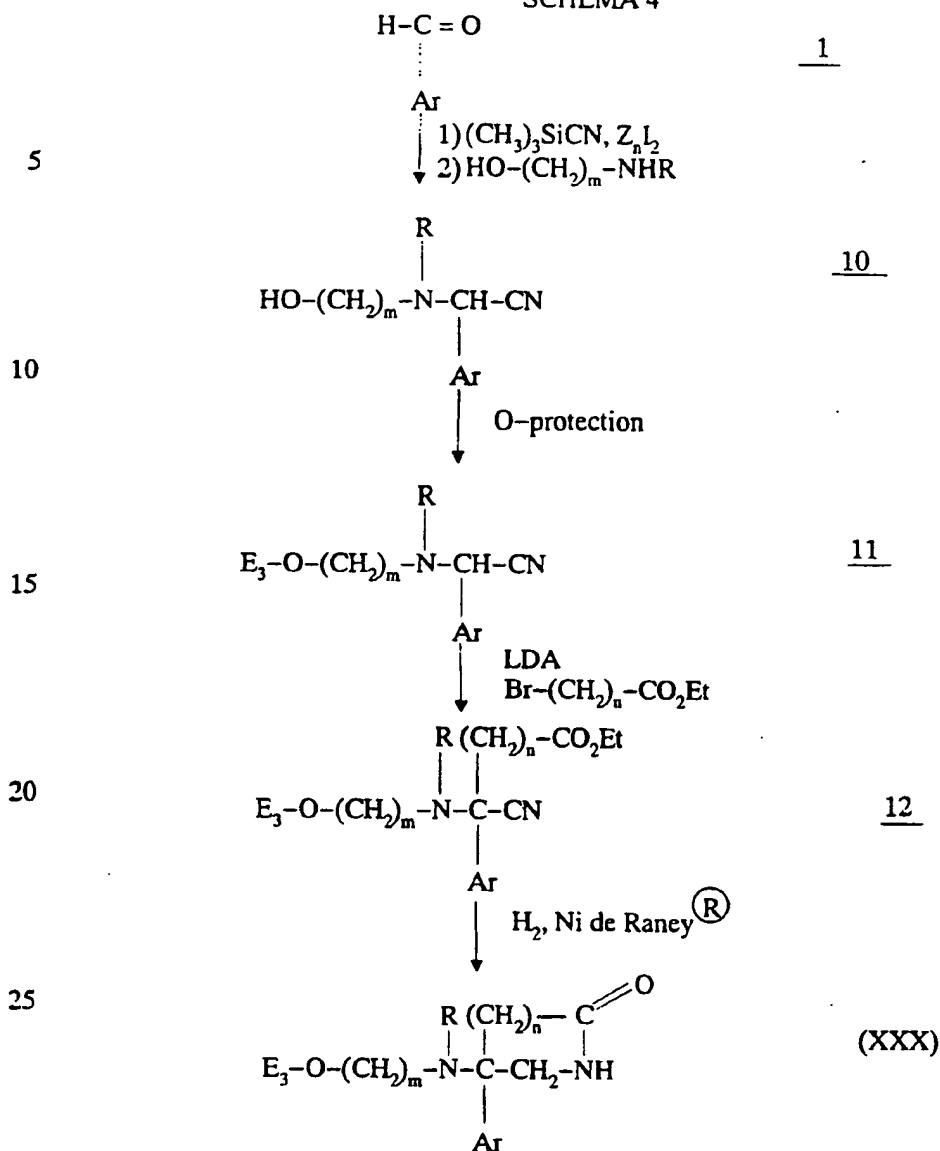
Pour préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R'₂ représente un ω -cyano-(C₁-C₃)alkylène, on fait réagir un composé de formule (XI) dans laquelle R'₂ = H avec le chloroacétonitrile, le 3-chloropropionitrile ou le 4-chlorobutyronitrile selon les méthodes classiques d'alkylation.

Pour préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R'₂ représente un ω -(C₁-C₄)alkylcarbonyl-(C₂-C₄)alkylène on fait réagir l'amine (XI : R'₂ = H) avec un ω -halogéno-(C₂-C₄)alkylène-carbonyl(C₁-C₄)alkyle tel que par exemple le 4-chlorobutan-2-one, selon les méthodes classiques d'alkylation.

Les nitriles de formule (XXVIII) se préparent à partir des nitriles de formule 3 du SCHEMA 2 ci-dessus par alkylation éventuelle selon des méthodes classiques et bien connues de l'homme de l'art.

Le composé de formule (XXX) se prépare selon le SCHEMA 4 ci-après

SCHEMA 4

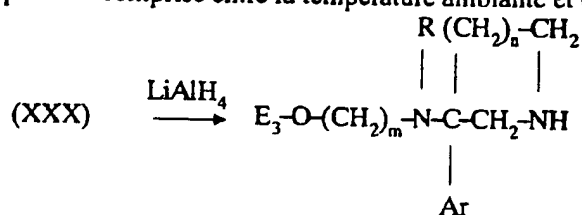


La préparation d'un composé α -aminonitrile 10 s'effectue à partir d'un aldéhyde 1 selon la méthode décrite dans Tetrahedron Letters, 1984, 25 (41), 4583-4586 et en utilisant une amine de formule $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NHR}$ dans laquelle m et R sont tels que définis pour (I).

Le groupe hydroxy du composé 10 est ensuite protégé par réaction, par exemple, avec du 3,4-dihydro-2H-pyrane. Le composé 11 ainsi obtenu est ensuite substitué par le groupe $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOEt}$ par réaction avec un bromoalkylcarboxylate d'éthyle dans

lequel l'alkyle est en C₁-C₃ après avoir été traité par du diisopropylamidure de lithium (LDA). Le composé 12 résultant est soumis à une hydrogénation en présence de nickel de Raney[®] pour obtenir le composé de formule (XXX) attendu.

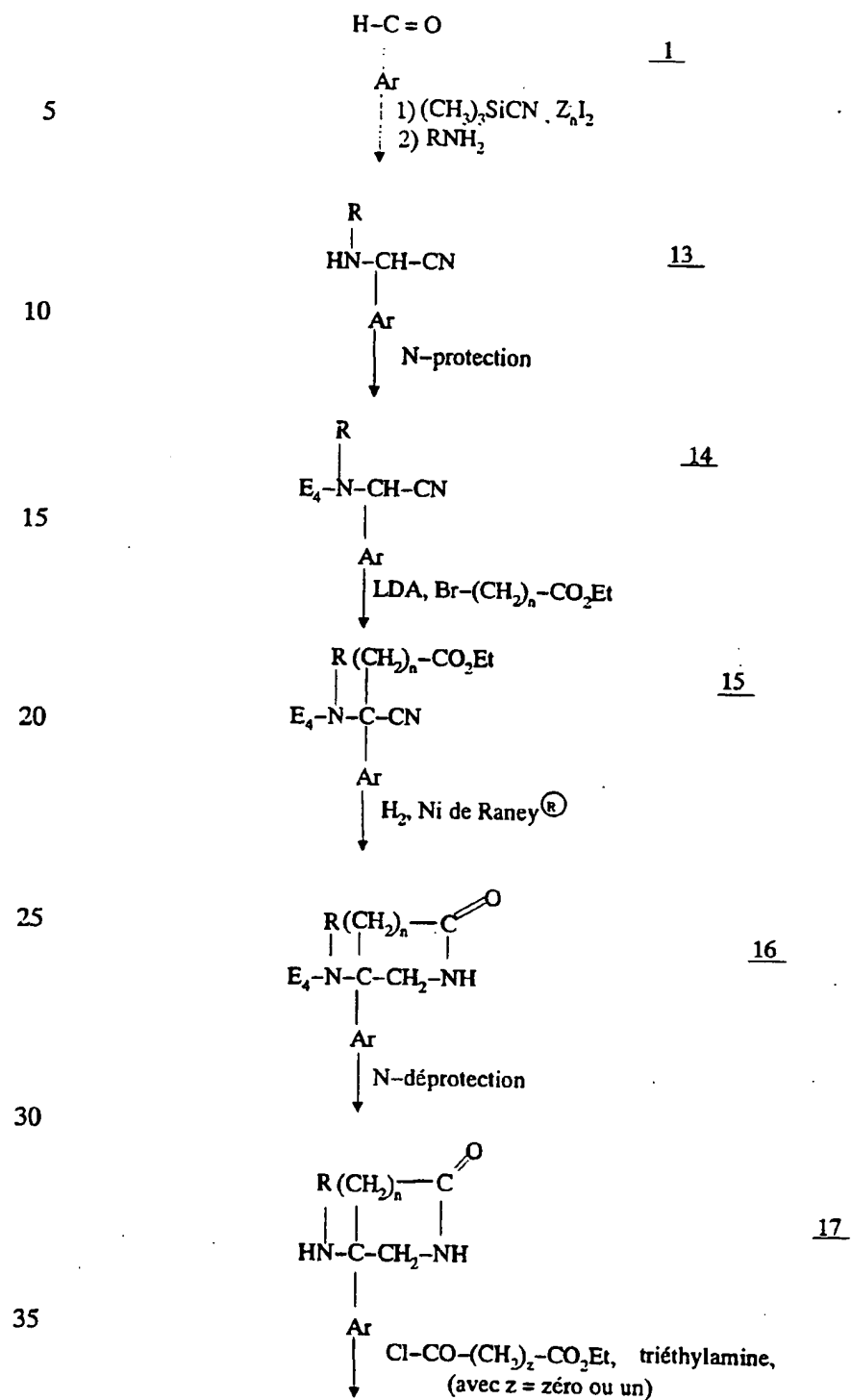
Les composés de départ de formule (XXXIV) dans laquelle R₁ et R'₂ ensemble constituent un groupe -(CH₂)_n-CQ- dans lequel n = 1,2 ou 3 et Q = H₂ se préparent par réduction des composés de formule (XXX) selon des méthodes connues, telles que l'action d'un agent réducteur comme par exemple l'hydruure d'aluminium et de lithium dans un solvant tel que l'éther diéthylique, le toluène ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre la température ambiante et 60°C.

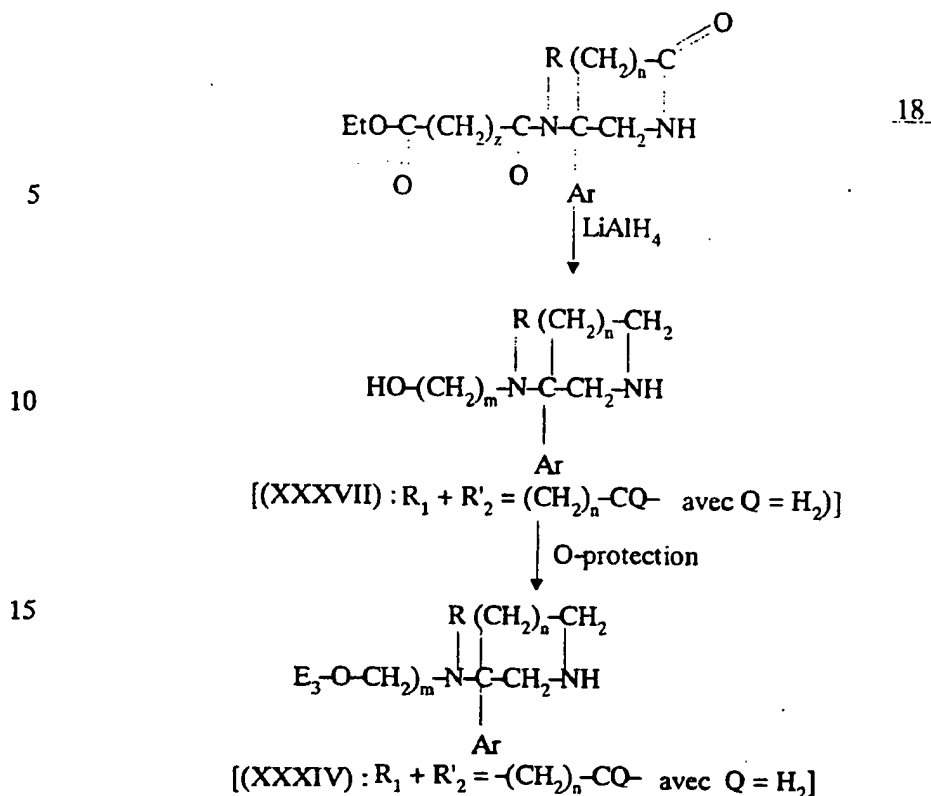


[(XXXIV) : R₁ + R'₂ = -(CH₂)_n-CQ- avec Q = H₂]

On peut également préparer un composé de formule (XXXIV) dans laquelle R₁ et R'₂ ensemble constituent un groupe -(CH₂)_n-CQ- dans lequel n = 1,2 ou 3 et Q = H₂, selon le SCHEMA 5.

SCHEMA 5





La préparation d'un composé α -aminonitrile 13 s'effectue à partir d'un aldéhyde 1 selon la méthode décrite dans Tetrahedron Letters, 1984, 25 (41), 4583-4586 et en utilisant une amine de formule RNH_2 dans laquelle R est tel que défini pour (I).

Le groupe amino du composé 13 est ensuite protégé par un groupe N-protecteur E_4 tel que le *tert*-butoxycarbonyle (Boc) selon les méthodes connues de l'homme de l'art.

Le composé 14 ainsi obtenu est traité par une base forte telle que le diisopropylamidure de lithium (LDA) pour former un carbanion qui est mis en réaction avec un composé de formule $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{Et}$ dans laquelle n est tel que défini pour (I), pour obtenir le composé 15. De façon particulière lorsque $n = 2$, on peut utiliser la réaction du composé de formule 14 avec l'acrylate d'éthyle en présence d'une base telle que le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU), pour obtenir le composé 15 dans lequel $n = 2$.

Le composé 15 est ensuite soumis à une hydrogénation en présence de nickel de Raney[®] pour obtenir le composé 16.

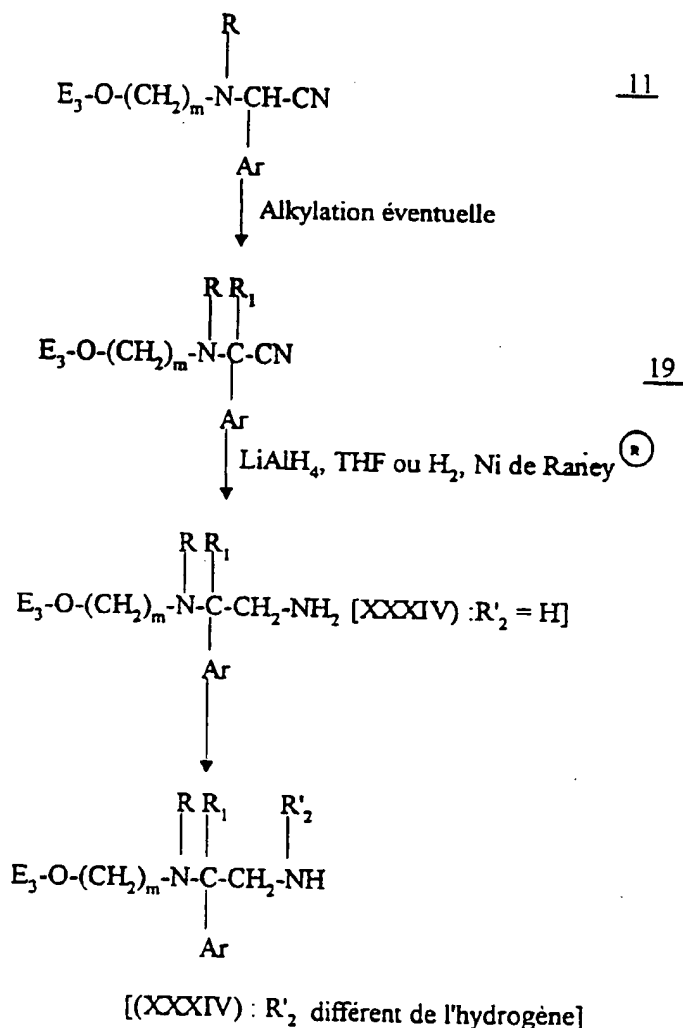
On élimine le groupe N-protecteur pour obtenir le composé 17. Lorsque E_4 représente par exemple un *tert*-butoxycarbonyle, la déprotection s'effectue par

hydrolyse acide. On fait réagir le composé 17 avec un composé de formule $\text{Cl}-\text{CO}-\text{CH}_2)_z-\text{CO}_2\text{Et}$ (c'est-à-dire le chlorure d'éthyloxalyle lorsque $z = 0$ ou le chlorure d'éthylmalonyle lorsque $z = 1$) en présence d'une base telle que la triéthylamine pour obtenir le composé 18.

On réduit les groupes carbonyles du composé 18 par action d'un agent réducteur tel que l'hydruire d'aluminium et de lithium pour obtenir le composé de formule (XXXIV) attendu.

Les composés de départ de formule (XXXIV) dans laquelle R_1 et R'_2 sont distincts et tels que définis précédemment se préparent selon le SCHEMA 6.

SCHEMA 6



Les nitriles 19 se préparent à partir des nitriles de formule 11 du SCHEMA 4 ci-dessus par alkylation éventuelle selon des méthodes classiques pour introduire le substituant $R_1 = (C_1-C_4)\text{alkyle}$, étant entendu que, lorsque $R = H$, l'amine est protégée.

5 La réduction des nitriles 19 s'effectue soit par action d'un agent réducteur tel que l'hydruire d'aluminium et de lithium selon les méthodes classiques, soit par hydrogénation en présence d'un catalyseur tel que le nickel de Raney [®] par exemple. On obtient ainsi un composé de formule (XXXIV) dans laquelle $R'_2 = H$.

10 Eventuellement on effectue la substitution de l'amine primaire pour introduire le substituant R'_2 différent de l'hydrogène selon les méthodes précédemment décrites pour un composé de formule (XI).

Les pipéridines de formule (Xa) sont connues ou préparées par des méthodes connues, telles que celles décrites dans EP-A-0428434, EP-A-0474561, EP-A-0512901 et EP-A-0515240.

15 On peut également préparer les pipéridines de formule (Xa) par des méthodes bien connues de l'homme de l'art, telles que celles décrites dans les publications suivantes ;

J. Heterocyclic.Chem., 1986, 23, 73-75

J. Chem. Soc., 1950, 1469

J. Chem. Soc., 1945, 917

20 J. Pharm. Sci., 1972, 61, 1316-1317

J. Org. Chem. 1957, 22, 1484-1489

Chem. Ber., 1975, 108, 3475-3482.

25 Les composés de formule (Xa) sont généralement préparés sous forme protégée sur l'azote de la pipéridine ; après une étape de déprotection, on obtient les composés de formule (Xa) eux-mêmes.

30 Par exemple, lorsque dans une pipéridine de formule (Xa), Ar' représente un groupe pyrid-2-yle, Y'' est l'hydroxyle et x est zéro, on fait réagir la 2-bromopyridine sur la N-benzyl-4-pipéridone dans un solvant en présence de butyllithium pour préparer la N-benzyl-4-hydroxy-4-(pyrid-2-yl)pipéridine puis, par déprotection en milieu basique, on obtient la 4-hydroxy-4-(pyrid-2-yl)pipéridine.

Les composés de formule (Xa) dans laquelle Y'' représente un hydroxyle et qui portent un groupe protecteur sur l'azote de la pipéridine, peuvent subir une réaction de Ritter par action de l'acétonitrile pour préparer les composés de formule (Xa) dans laquelle Y'' est un acétamido.

35

Par hydrolyse en milieu acide, on prépare ensuite les composés de formule (Xa) dans laquelle Y" est un amino. Eventuellement, on peut effectuer la substitution du groupe amino par un groupe R'₄ = (C₁-C₄) alkyle.

Par action d'un dérivé fonctionnel d'un acide R₁₄COOH, on prépare les composés de formule (Xa) dans laquelle Y" est le groupe R₁₄CONR₄-.

Par action d'un chloroformiate ClCOOR₂₀, on prépare les composés de formule (Xa) dans laquelle Y" est le groupe -NR₄COOR₂₀. Par action d'un chlorure de sulfonyl ClSO₂R₂₁, on prépare les composés de formule (Xa) dans laquelle Y" est le groupe -NR₄SO₂R₂₁. Par action d'un isocyanate R₂₃N=C=O, on prépare les composés de formule (Xa) dans laquelle Y" est le groupe -NR₄CONR₂₂R₂₃ avec R₂₂ = H. Par action d'un chlorure de carbamoyl R₂₂R₂₃NCOCl, on prépare les composés de formule (Xa) dans laquelle Y" est le groupe -NR₄CONR₂₂R₂₃.

On peut également obtenir un composé de formule (Xa) dans laquelle Y" est un groupe -NR₄CONR₂₂R₂₃ par action d'un composé HNR₂₂R₂₃ avec un composé de formule (Xa) dans laquelle Y" est un groupe -NR₄COOR₂₀ avec R₂₀ = phényle.

Il va de soi que les réactions conduisant aux composés de formule (Xa) où Y" est -NHR₄, -NR₄COOR₂₀, -NR₄SO₂R₂₁ ou -NR₄CONR₂₂R₂₃ sont directement transposables à la préparation des composés (Xa) où Y" est -(CH₂)_qNHR₄, -(CH₂)_qNR₄COOR₂₀, -(CH₂)_qNR₄SO₂R₂₁ ou -(CH₂)_qNR₄CONR₂₂R₂₃ dans lesquels q est un ou deux.

On prépare un composé de formule (Xa) dans laquelle Y" représente un groupe -NR₁₆R₁₇ dans lequel R₁₆ et R₁₇ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle, par application ou adaptation de la réaction de Bruylants (Bull. Soc. Chim. Belges, 1924, 33, 467 et Tetrahedron Letters, 1988, 29 (52), 6827-6830).

Pour préparer un composé de formule (Xa) dans laquelle Y" représente un groupe -CH₂-NR₁₈R₁₉ dans lequel R₁₈ et R₁₉ représentent chacun l'hydrogène, on effectue la réduction d'un composé de formule (Xa) dans laquelle Y" représente un cyano. Cette réduction s'effectue selon les méthodes bien connues de l'homme de l'art.

On prépare un composé de formule (Xa) dans laquelle Y" représente un groupe -CH₂-CH₂-NR₁₈R₁₉ dans lequel R₁₈ et R₁₉ représentent chacun un hydrogène, à partir d'un composé de formule (Xa) dans laquelle Y" représente un groupe -CH₂-CH₂-OH, par application ou adaptation de la méthode décrite dans J. Med. Chem., 1989, 32, 391-396.

Pour préparer un composé de formule (Xa) dans laquelle Y" représente un groupe -NR₁₆R₁₇ dans lequel R₁₆ représente un hydrogène et R₁₇ représente un (C₁-

5 C₇)alkyle, ou respectivement un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle ou un benzyle on peut effectuer une réduction d'un composé de formule (Xa) dans laquelle Y" représente un groupe $-(CH_2)_q-NR_4COR_{14}$ dans lequel q est zéro, R₄ représente l'hydrogène et R₁₄ représente un hydrogène ou un (C₁-C₆)alkyle, ou respectivement un (C₃-C₇)cycloalkyle ou un phényle. La réaction s'effectue au moyen d'un agent réducteur tel que l'hydrure d'aluminium et de lithium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane à la température de reflux du solvant.

10 Par une réaction identique on peut préparer les composés de formule (Xa) dans laquelle Y" représente un groupe $-NR_{16}R_{17}$ dans lequel R₁₆ représente un (C₁-C₄)alkyle et R₁₇ représente un (C₁-C₇)alkyle, ou respectivement un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle ou un benzyle à partir d'un composé de formule (Xa) dans laquelle Y" représente un groupe $-(CH_2)_q-NR_4COR_{14}$ dans lequel q est zéro, R₄ représente un (C₁-C₄)alkyle et R₁₄ représente un hydrogène ou un (C₁-C₆)alkyle, ou respectivement un (C₃-C₇)cycloalkyle ou un phényle. De même on peut préparer les
15 composés de formule (Xa) dans laquelle Y" représente un groupe $-NR_{16}R_{17}$ dans lequel R₁₆ représente un (C₅-C₇)alkyle.

20 De même on peut préparer les composés de formule (Xa) dans laquelle Y" représente un groupe $-CH_2-NR_{18}R_{19}$ ou respectivement $-CH_2CH_2NR_{18}R_{19}$ dans lesquels R₁₈ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle et R₁₉ représente un (C₁-C₇)alkyle, un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle ou un benzyle à partir d'un composé de formule (Xa) dans laquelle Y" représente un groupe $-(CH_2)_q-NR_4COR_{14}$ dans lequel q est respectivement 1 ou 2, R₄ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle et R₁₄ représente un hydrogène, un (C₁-C₆)alkyle, un (C₃-C₇)cycloalkyle ou un phényle. De même on peut préparer les composés de formule (Xa) dans laquelle Y" représente
25 un groupe $-CH_2NR_{18}R_{19}$ ou $-CH_2CH_2NR_{18}R_{19}$ dans lesquels R₁₈ représente un (C₅-C₇)alkyle.

30 On prépare un composé de formule (Xa) dans laquelle Y" représente un groupe $-(CH_2)_q-NR_4COR_{14}$ dans lequel R₄ et R₁₄ ensemble représentent un groupe $-(CH_2)_3-$ ou $-(CH_2)_4-$ par application ou adaptation de la méthode décrite dans J. Med. Chem., 1985, 28, 46-50.

35 On prépare un composé de formule (Xa) dans laquelle Y" représente un groupe $-(CH_2)_q-OH$ dans lequel q est un ou respectivement deux, par réduction d'un composé de formule (Xa) dans laquelle Y" représente un méthoxycarbonyle ou respectivement un méthoxycarbonylméthyle selon la méthode décrite dans Chem. Ber., 1975, 108, 3475-3482.

Par action d'un chlorure d'acide $R_{15}COCl$ sur les composés de formule (Xa) dans laquelle Y'' représente un groupe $-(CH_2)_q-OH$, on obtient les composés de formule (Xa) dans laquelle Y'' représente un groupe $R_{15}COO-(CH_2)_q-$; par action de l'acide formique on obtient les composés de formule (Xa) dans laquelle Y'' représente un groupe $R_{15}COO-(CH_2)_q-$ dans lequel $R_{15} = H$.

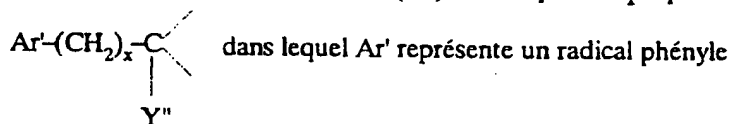
Par action d'un chlorure de carbamoyle $(C_1-C_7)alkyl-NHCOCl$ sur les composés de formule (Xa) dans laquelle Y'' représente un groupe $-(CH_2)_q-OH$, on obtient les composés de formule (Xa) dans laquelle Y'' représente un groupe $(C_1-C_7)alkyl-NHCOO-(CH_2)_q-$.

On peut préparer un composé de formule (Xa) dans laquelle Y'' représente un carboxy par hydrolyse d'un composé de formule (Xa) dans laquelle Y'' représente un cyano selon les méthodes connues de l'homme de l'art.

On peut préparer un composé de formule (Xa) dans laquelle Y'' représente un carboxyméthyle selon la méthode décrite dans Chem. Ber., 1975, 108, 3475-3482.

On peut préparer un composé de formule (Xa) dans laquelle Y'' représente un (C_1-C_7) alcoxycarbonyle ou respectivement un (C_1-C_7) alcoxycarbonylméthyle à partir d'un composé de formule (Xa) dans laquelle Y'' représente un carboxy ou respectivement un carboxyméthyle, par réaction d'estérification selon les méthodes bien connues de l'homme de l'art.

Pour préparer un composé de formule (Xa) dans laquelle J'_1 représente un groupe



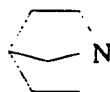
éventuellement substitué, x est un et Y'' représente un (C_1-C_7) alcoxycarbonyle, on fait réagir un 4- (C_1-C_7) alcoxycarbonylpipéridine protégé avec un halogénure de benzyle éventuellement substitué en présence d'une base telle que l'hydruure de sodium, le *tert*-butylate de potassium ou le diisopropylamidure de sodium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le *N,N*-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre -78°C et la température ambiante. Après une étape de déprotection, on obtient le composé de formule (Xa) attendue.

Pour préparer un composé de formule (Xa) dans laquelle Y'' représente un groupe $-CONR_{22}R_{23}$ ou respectivement un groupe $-CH_2CONR_{22}R_{23}$, on fait réagir un composé de formule (Xa) dans laquelle Y'' représente un carboxy ou respectivement un carboxyméthyle avec un composé de formule $HNR_{22}R_{23}$ selon les méthodes bien connues de l'homme de l'art.

Les amines de formule (Xb) sont commerciales ou décrites dans la littérature, comme celles citées ci-après :

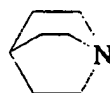
1-azabicyclo[2.2.1]heptane préparé selon Gassman et al., J. Am. Chem. Soc., 1968, (90), 5, 1355-6.

5



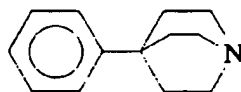
1-azabicyclo[2.2.2]octane ou quinuclidine.

10



4-phényl-1-azabicyclo[2.2.2]octane, ou phényl-4 quinuclidine, préparé selon T. Perrine, J. Org. Chem., 1957, 22, 1484-1489.

15



Les piperazines de formule (Xc) sont connues ou préparées par des méthodes connues telles que celles décrites dans EP-A-0474561.

Les pipéridines de formule (Xd) sont connues ou préparées par des méthodes connues, telles que celles décrites dans WO 94/10146.

20

Les pipéridines de formule (Xe) sont connues ou préparées par des méthodes connues, telles que celles décrites dans EP-A-0625509.

Les pipéridines de formule (Xf) sont connues ou préparées par des méthodes connues, telles que celles décrites dans EP-A-0630887.

25

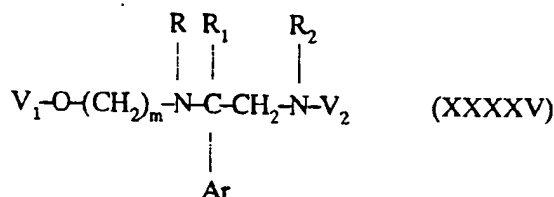
Les pipéridines de formule (Xg) sont connues ou préparées par des méthodes connues, telles que celles décrites dans WO 94/26735.

Les composés de formule (Xh) sont connues ou préparées par des méthodes connues, telles que celles décrites dans WO 94/29309.

30

Les composés de formule XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXV bis, XXXVI, XXXVII, XXXVIII, XXXIX, XXXX, XXXX bis, XXXXI, XXXXII, XXXXIII, XXXXIV sont utiles pour la préparation des composés selon l'invention de formule (I) dans laquelle W_1 représente un groupe -NR-. Ces composés sont caractérisés par la formule générale suivante :

35



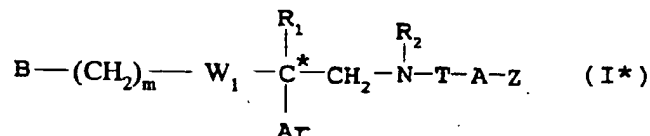
dans laquelle m, R, R₁, et R₂ sont tels que définis pour (I)

- V₁ représente l'hydrogène ; un groupe O-protecteur, en particulier le groupe tétrahydropyran-2-yle ; un groupe G-SO₂ dans lequel G représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle ;

- V₂ représente l'hydrogène ; un groupe N-protecteur tel que le *tert*-butoxycarbonyle ; un groupe T-A-Z dans lequel, T, A et Z sont tels que définis pour (I).

Ces composés sont nouveaux et constituent un objet ultérieur de la présente invention.

La résolution des mélanges racémiques (I) permet d'isoler les énantiomères (I*) de formule :



dans laquelle :

- "*" signifie que l'atome de carbone ainsi marqué à la configuration absolue (+) ou (-) déterminée,

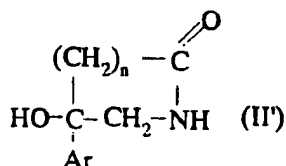
- W₁, B, m, Ar, R₁, R₂, T, A et Z sont tels que définis ci-dessus pour les composés de formule (I), ou un de leurs sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques.

Lesdits sels sont préparés comme indiqué plus haut pour les sels des dérivés de formule (I).

Les énantiomères de formule (I*) sont des produits nouveaux qui font partie de l'invention.

On peut aussi effectuer le dédoublement des mélanges racémiques :

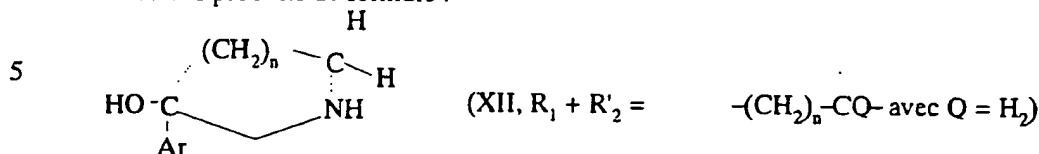
- des produits de formule :



dans laquelle Ar et n sont tels que définis pour (I), obtenus par déprotection du groupe E₁ des produits de formule (II), afin de préparer les énantiomères (I*) des produits de

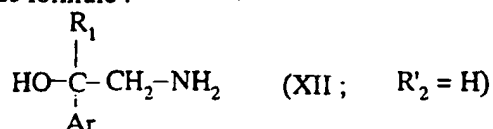
formule (I) dans laquelle R_1 et R_2 ensemble constituent un groupe $-(CH_2)_n-CQ-$ avec $Q = O$ et $n = 1, 2$ ou 3 , et W_1 représente un atome d'oxygène,

- ou des produits de formule :



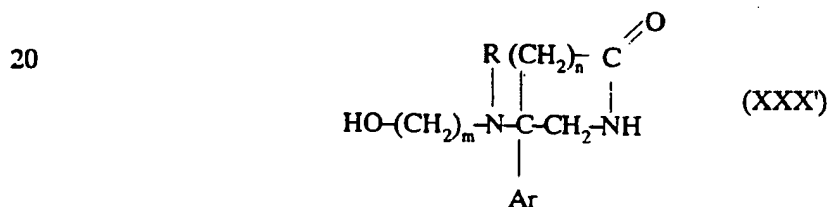
dans laquelle Ar et n sont tels que définis pour (I), afin de préparer les énantiomères (I^*) des produits de formule (I) dans laquelle R_1 et R_2 ensemble constituent un groupe $-(CH_2)_n-CQ-$ avec $Q = \text{H}_2$ et $n = 1, 2$ ou 3 , et W_1 représente un atome d'oxygène,

- ou des produits de formule :



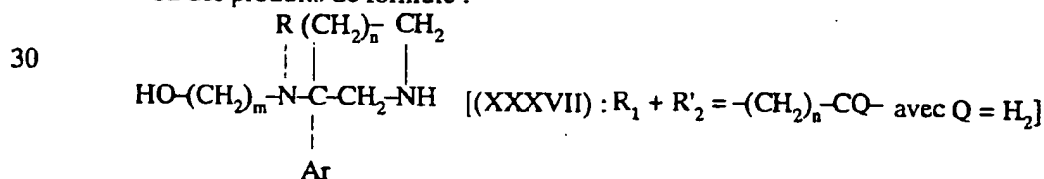
15 dans laquelle Ar et R_1 sont tels que définis pour (I), afin de préparer les énantiomères (I^*) des produits de formule (I) dans laquelle R_1 et R_2 sont distincts et W_1 représente un atome d'oxygène,

- ou des produits de formule :



25 dans laquelle m, n, R et Ar sont tels que définis pour (I), obtenus par déprotection du groupe E_3 des produits de formule (XXX), afin de préparer les énantiomères (I^*) des composés de formule (I) dans laquelle R_1 et R_2 ensemble constituent un groupe $-(CH_2)_n-CQ-$ avec $Q = O$ et $n = 1, 2$ ou 3 , et W_1 représente un groupe $-NR-$

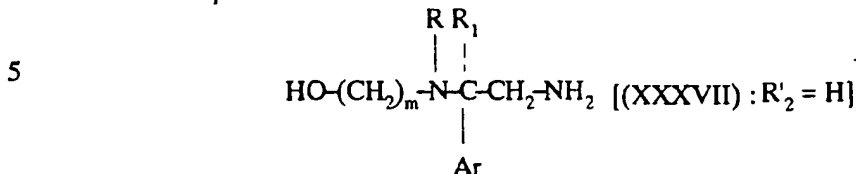
- ou des produits de formule :



35 dans laquelle m, R, Ar et n sont tels que définis pour (I), afin de préparer les énantiomères (I^*) des composés de formule (I) dans laquelle R_1 et R_2 ensemble

constituent un groupe $-(CH_2)_n-CQ-$ avec $Q = H_2$ et $n = 1, 2$ ou 3 et W_1 représente un groupe $-NR-$,

- ou des produits de formule :



10 dans laquelle m , R , Ar , R_1 sont tels que définis pour (I) afin de préparer les énantiomères (I^*) des composés de formule (I) dans laquelle R_1 et R_2 sont distincts et W_1 représente un groupe $-NR-$.

Le dédoublement des racémiques est effectué sur les intermédiaires (II') selon des méthodes connues, par formation d'un ester avec des acides optiquement actifs, par exemple avec l'acide (+) ou (-) mandélique, ou sur les intermédiaires (XII) [$R_1 + R'_2 = -(CH_2)_n-CQ-$ avec $Q = H_2$ ou $R'_2 = H$] ou sur les intermédiaires (XXX') ou sur les intermédiaires ($XXXVII$) [$R_1 + R'_2 = -(CH_2)_n-CQ-$ avec $Q = H_2$ ou $R'_2 = H$] par formation d'un sel avec des acides optiquement actifs, par exemple avec l'acide (+) ou (-) tartrique. Les diastéréoisomères sont alors séparés par les méthodes classiques telles que la cristallisation ou la chromatographie puis par hydrolyse on obtient les énantiomères optiquement purs.

20 Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène ou de carbone ont été remplacés par leur isotope radioactif par exemple le tritium, le carbone-14 ou l'iode-125. De tels composés marqués sont utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, dans des essais biochimiques en tant que ligand de récepteurs.

25 L'affinité des composés pour les récepteurs aux tachykinines a été évaluée in vitro par plusieurs essais biochimiques utilisant des radioligands :

1) La liaison de [^{125}I] BH-SP (Substance P marquée à l'iode 125 à l'aide du réactif de Bolton-Hunter) aux récepteurs NK_1 du cortex de rat, de l'iléon de cobaye et des cellules lymphoblastiques humaines.

30 2) La liaison [^{125}I] His-NKa aux récepteurs NK_2 du duodénum de rat.

3) La liaison [^{125}I] His [MePhe⁷] NK_B aux récepteurs NK_3 du cortex cérébral de rat, du cortex cérébral de cobaye et du cortex cérébral de gerbille ainsi qu'aux récepteurs clonés NK_3 humains exprimés par des cellules CHO (Buell et al., FEBS Letters, 1992, 299, 90-95).

35 Les essais ont été effectués selon X. Emonds-Alt et al. (Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413).

Les composés selon l'invention présentent une affinité pour les récepteurs aux tachykinines cités ci-dessus, avec une constante d'inhibition K_i inférieure à $10^{-8}M$.

Les composés de la présente invention sont notamment des principes actifs de compositions pharmaceutiques, dont la toxicité est compatible avec leur utilisation en tant que médicaments.

Les composés de la présente invention sont généralement administrés en unité de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions selon l'invention contiennent avantageusement de 0,5 à 1000 mg de principe actif, de préférence de 2,5 à 250 mg de principe actif.

Les composés de formule (I) ci-dessus et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01. à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 2,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs pouvant être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange le principe actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité

prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycérol et en incorporant le mélange obtenu
5 dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

10 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec de liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des
15 polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le
20 butylèneglycol.

Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant le
25 principe actif, seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

30 Les compositions susdites peuvent également renfermer d'autres produits actifs tels que, par exemple, des bronchodilatateurs, des antitussifs ou antihistaminiques.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation des produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à traiter des troubles physiologiques associés à un excès de tachykinines et toutes les pathologies neurokinine-dépendantes du système respiratoire, gastro-intestinal, urinaire,
35 immunitaire, cardiovasculaire et du système nerveux central ainsi que la douleur et la migraine.

Par exemple et de manière non limitative :

- douleurs aiguës et chroniques liées par exemple à la migraine, aux douleurs du cancéreux et de l'angineux, aux processus inflammatoires chroniques tels que l'ostéoarthrite et l'arthrite rhumatoïde.

5 - les inflammations telles que les maladies respiratoires chroniques obstructives, l'asthme, les allergies, les rhinites, les toux, les bronchites, l'hypersensibilité par exemple aux pollens et aux acariens, les arthrites, les rhumatoïdes, les ostéoarthrites, les psoriasis, les colites ulcératives, la maladie de Crohn, l'inflammation des intestins (colon irritable), la prostatite, la vessie neurologique, la cystite, l'urétrite, la néphrite,

10 - les maladies du système immunitaire liées à la suppression ou à la stimulation des fonctions des cellules immunes par exemple l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis, la maladie de Crohn, le diabète, le lupus,

15 - les maladies du système nerveux central du type neuropsychiatrique ou neurologique telles que l'anxiété, la dépression, la psychose, la schizophrénie, la manie, la démence, l'épilepsie, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la drogue-dépendance, le syndrome de Down et la chorée d'Huntington ainsi que les maladies neurodégénératives,

20 - les maladies du système gastro-intestinal telles que nausées, vomissements, colon irritable, ulcères gastriques et duodénaux, diarrhées, hypersécrétions,

- les maladies du système cardiovasculaire telles que l'hypertension, les aspects vasculaires de la migraine, les oedèmes, la thrombose, l'angine de poitrine, les spasmes vasculaires.

25 La présente invention inclut aussi une méthode pour traiter lesdites affections aux doses indiquées ci-dessus.

Dans les Préparations et dans les exemples on utilise les abréviations suivantes :

EtOH : éthanol

MeOH : méthanol

Ether : éther diéthylique

30 Ether iso : éther diisopropylique

DMF : diméthylformamide

DCM : dichlorométhane

THF : tétrahydrofurane

AcOEt : acétate d'éthyle

35 Na₂CO₃ : carbonate de sodium

NaCl : chlorure de sodium

MgSO₄ : sulfate de magnésium

NaOH : soude

HCl : acide chlorhydrique

éther chlorhydrique : solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther

5 KCN : cyanure de potassium

NH₄Cl : chlorure d'ammonium

F : point de fusion

TA : température ambiante

10 silice H : gel de silice 60H, commercialisé par Merck (DARMSTAD)

RMN : résonnance magnétique nucléaire.

PREPARATIONS

Préparation 1

5-(3,4-dichlorophényl)-5-(tétrahydropyran-2-yloxy)pipéridine-2-one.

a) 2-(3,4-dichlorophényl)-2-hydroxyacétonitrile.

15 A une solution de 32,5 g de Na₂S₂O₅ dans 100 ml d'eau, on ajoute 25 g de 3,4-dichlorobenzaldéhyde et chauffe à 40-45°C pendant 1 heure. Après une nuit à température ambiante, on refroidit le mélange réactionnel et ajoute lentement une solution de 19,5 g de KCN dans 40 ml d'eau. Après 30 minutes d'agitation à TA, on extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide. On obtient 29 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

b) 2-(3,4-dichlorophényl)-2-(tétrahydropyran-2-yloxy)acétonitrile.

A une solution de 29 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 250 ml de DCM, on ajoute 0,1 g d'acide paratoluènesulfonique. On refroidit à 0°C et ajoute goutte à goutte une solution de 15,6 ml de 3,4-dihydro-2H-pyrane dans 50 ml de DCM. On 25 laisse 2 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA, puis on abandonne le mélange réactionnel pendant une nuit au réfrigérateur. On lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide. On obtient 31,9 g du produit attendu après cristallisation dans le pentane, F = 61°C.

c) 4-(3,4-dichlorophényl)-4-cyano-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)butanoate d'éthyle 30

On refroidit à -70°C une solution de 12,6 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 160 ml d'éther, ajoute 32 ml d'une solution 1,5 M de diisopropylamidure de lithium dans l'hexane et laisse 15 minutes sous agitation à -70°C. On ajoute ensuite une solution de 8,8 g de 3-bromopropionate d'éthyle dans 35 l'éther, laisse remonter la température à 0°C et agite pendant 3 heures. On verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de NH₄Cl, décante la phase organique,

lave à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide. On obtient 15 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

d) 5-(3,4-dichlorophényl)-5-(tétrahydropyran-2-yloxy)pipéridine-2-one.

5 On hydrogène à TA et sous pression atmosphérique un mélange de 15 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 150 ml d'EtOH absolu en présence de nickel de Raney®. On filtre sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par du DCM, puis par un gradient du mélange DCM/McOH jusqu'à (97/3 ; v/v). On obtient 5 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange éther iso/pentane, F = 170°C.

10 Préparation 2

3-(tétrahydropyran-2-yloxy)-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine.

15 A 480 mg d'hydruure d'aluminium et de lithium en suspension dans 10 ml de THF, on ajoute une solution de 2 g du composé obtenu selon la préparation 1 ci-dessus dans 20 ml de THF. On chauffe le mélange réactionnel à la température de 40-50°C pendant 30 minutes, puis on laisse le mélange revenir à la température ambiante. On hydrolyse avec 2,5 ml d'eau puis on filtre le mélange réactionnel et on concentre le filtrat sous vide. On obtient 1,9 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'EXEMPLE 3.

Préparation 3

N-méthyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthanamine.

20 a) 2-(3,4-dichlorophényl)-2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthanamine.

25 A une solution de 31,9 g du composé obtenu à la Préparation 1, étape b) dans 400 ml d'EtOH absolu, on ajoute 100 ml d'ammoniaque concentré et du nickel de Raney®. On hydrogène à TA et sous pression atmosphérique. Après absorption du volume théorique d'hydrogène, on filtre le catalyseur sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'éther, lave à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO_4 et concentre sous vide. On obtient 30,6 g d'huile du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

b) N-éthoxycarbonyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-(tétrahydropyran-2-yloxy)-éthanamine.

30 A une solution de 30,6 g du composé obtenu précédemment dans 300 ml de DCM, on ajoute 16,3 ml de triéthylamine puis on refroidit à 0°C et ajoute goutte à goutte, 11 ml de chloroformiate d'éthyle. Après 15 minutes d'agitation, on lave le mélange réactionnel deux fois à l'eau, sèche la phase organique sur MgSO_4 et concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par de l'heptane puis par le mélange heptane/AcOEt (70/30 ; v/v). On obtient 31,5 g d'huile du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

35

c) N-méthyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthanamine.

A une suspension de 7 g d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 100 ml de THF, on ajoute lentement une solution de 31,5 g du composé obtenu précédemment dans 300 ml de THF et chauffe pendant 1 heure à reflux. Après refroidissement, on hydrolyse par ajout de 30 ml d'eau, filtre les sels minéraux et concentre sous vide le filtrat. On obtient 26,5 g d'huile du produit attendu que l'on utilise tel quel à l'EXEMPLE 8.

Préparation 4

N-Méthyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-[N'-méthyl-N'-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]amino]éthylamine.

A) 2-(3,4-Dichlorophényl)-2-[N-(2-hydroxyéthyl)-N-méthylamino]acétonitrile.

On refroidit au bain de glace un mélange de 10 g de 3,4-dichlorobenzaldéhyde et 9,5 ml de cyanotriméthylsilane, ajoute 0,01 g d'iodure de zinc et laisse 15 minutes sous agitation à TA. Puis on ajoute une solution de 4,5 g de 2-(méthylamino)éthanol dans 50 ml de MeOH et chauffe à 60°C pendant 2 heures. Après une nuit à TA on concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et filtre. On acidifie le filtrat à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique, ajoute de l'acétone et laisse sous agitation jusqu'à cristallisation. On obtient 15 g du produit attendu après essorage des cristaux formés, F = 130°C.

B) 2-(3,4-Dichlorophényl)-2-[N-méthyl-N-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]amino]acétonitrile.

A une solution de 15 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de DCM, on ajoute 0,1 g d'acide *p*-toluène sulfonique monohydrate puis 6,5 ml de 3,4-dihydro-2*H*-pyrane et laisse une nuit sous agitation à TA. On lave le mélange réactionnel à l'eau, par une solution de NaOH 1N, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant à l'heptane puis par un gradient du mélange heptane/AcOEt jusqu'à (85/15 ; v/v). On obtient 14,1 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

C) 2-(3,4-Dichlorophényl)-2-[N'-méthyl-N'-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]amino]éthylamine.

A une suspension de 4,5 g d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 50 ml de THF on ajoute à TA une solution de 12,7 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de THF et laisse 24 heures sous agitation à TA. Puis on rajoute 2 g d'hydruure d'aluminium et de lithium et laisse 2 heures sous agitation à TA. On hydrolyse le mélange réactionnel par ajout de 32 ml d'eau, puis 3 ml d'une solution concentrée de

NaOH, filtre les sels minéraux et concentre sous vide le filtrat. On obtient 13 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

D) N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-(3,4-dichlorophényl)-2-[N'-méthyl-N'-(2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl)amino]éthylamine.

5 A une solution de 13 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de THF, on ajoute 9,8 g de di-*tert*-butyldicarbonate et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel et chromatographie le résidu sur silice en éluant à l'heptane puis par le gradient du mélange heptane/AcOEt jusqu'à (60/40 ; v/v). On obtient 8,7 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

10 E) N-Méthyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-[N'-méthyl-N'-(2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl)amino]éthylamine.

A une suspension de 1,9 g d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 20 ml de THF on ajoute à TA une solution de 8,7 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de THF et chauffe à reflux pendant deux heures et 30 minutes. On hydrolyse par ajout de 8 ml d'eau, filtre les sels minéraux et concentre sous vide le filtrat. On obtient 6,1 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

Préparation 5

4-Benzylquinuclidine.

A) 1,4-Dibenzyl-4-cyanopipéridine.

20 On refroidit à -50°C une solution de 15 g de 4-cyanopipéridine dans 250 ml de THF, ajoute goutte à goutte 190 ml d'une solution 1,5M de diisopropylamidure de lithium dans le cyclohexane et laisse 30 minutes sous agitation à -50°C. Puis on ajoute 34 ml de bromure de benzyle et laisse 3 heures sous agitation après avoir laissé remonter la température à TA. On verse le mélange réactionnel sur un mélange glace/HCl concentré, ajoute de l'éther, essore le précipité formé et le lave à l'eau. On reprend le précipité dans l'eau, alcalinise à pH = 12 par addition d'une solution de NaOH concentrée, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore le solvant. On obtient 31,7 g du produit attendu après cristallisation dans le pentane, F = 92°C.

30 B) Chlorhydrate de 4-acétyl-1,4-dibenzylpipéridine.

A une solution de 20 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 400 ml d'éther, on ajoute 55 ml d'une solution 1,6M de méthyllithium dans l'éther et laisse 3 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur de l'eau glacée, après décantation sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans 400 ml d'eau et 40 ml d'HCl concentrée et chauffe à reflux

pendant 2 heures. Après une nuit à TA, on essore les cristaux formés, lave à l'acétone puis à l'éther et sèche. On obtient 17,6 g du produit attendu, F = 246°C.

C) Bromhydrate de 1,4-dibenzyl-4-(2-bromoacétyl)pipéridine.

A une solution de 10 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 40 ml d'acide acétique, on ajoute 1,6 ml de brome et laisse une nuit sous agitation à TA. On ajoute 50 ml d'éther au mélange réactionnel, essore les cristaux formés, lave par le mélange acétone/éther puis à l'éther. On obtient 12,5 g du produit attendu, F = 205°C.

D) Bromure de 1,4-dibenzyl-3-oxo-quinuclidinium.

A une suspension de 12,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans l'eau, on ajoute jusqu'à pH = 12 une solution de NaOH concentrée, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans l'acétone et laisse 2 heures sous agitation à TA. On essore le précipité, lave à l'éther et sèche. On obtient 10,08 g du produit attendu, F = 234°C.

E) 4-Benzyl-3-oxo-quinuclidine.

On hydrogène à TA et à pression atmosphérique un mélange de 10 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1 g de palladium sur charbon à 10 %, dans 200 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et évapore sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'éther et essore le précipité formé. On dissout le précipité dans l'eau, alcalinise à pH = 12 par ajout d'une solution de NaOH concentrée, essore le précipité formé, lave à l'eau et sèche. On obtient 5 g du produit attendu, F = 111°C.

F) 4-Benzylquinuclidine.

On chauffe à 175°C pendant 2 heures un mélange de 5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 2,5 g d'hydrate d'hydrazine, 4,3 g de KOH dans 25 ml d'éthylène glycol. On verse le mélange réactionnel sur de l'eau glacée, extrait deux fois à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On dissout le résidu dans l'acétone, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique, essore le précipité formé, et lave par un mélange acétone/éther (50/50 ;v/v) puis à l'éther. On dissout le précipité dans l'eau, alcalinise à pH = 12 par ajout d'une solution de NaOH concentrée, extrait à l'éther, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,8 g du produit attendu, F = 48°C.

EXEMPLE 1

Chlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[1-benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-2-oxopipérid-5-yloxy]éthyl]pipéridine, hémihydrate.

A) 5-(tétrahydropyran-2-yloxy)-5-(3,4-dichlorophényl)-1-benzylpipéridin-2-one

On dissout 1,0 g de composé obtenu à la préparation 1, dans 15 ml de THF et on ajoute 0,36 g de *tert*-butylate de potassium. On agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes à température ambiante puis on ajoute 0,38 ml de bromure de benzyle. Après 30 minutes d'agitation, on concentre le mélange à sec. On reprend le résidu à l'éther, on lave avec une solution tampon pH 2 puis avec une solution à 10 % de Na₂CO₃, on sèche la phase organique sur MgSO₄ et on concentre sous vide pour obtenir 1,2 g du produit attendu qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

B) 5-hydroxy-5-(3,4-dichlorophényl)-1-benzylpipéridin-2-one

On dissout 1,2 g du composé obtenu précédemment dans 15 ml de méthanol puis on ajoute 1 ml d'éther chlorhydrique et on abandonne le mélange réactionnel pendant 2 heures à température ambiante et on concentre à sec. On reprend le résidu à l'acétate d'éthyle, on lave à l'eau puis avec une solution à 10 % de Na₂CO₃, on sèche la phase organique sur MgSO₄ et on concentre sous vide. L'huile obtenue cristallise dans l'éther isopropylique pour donner, après filtration et séchage, 0,85 g du produit attendu, F = 128° C.

C) 5-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthoxy]-5-(3,4-dichlorophényl)-1-benzylpipéridin-2-one

A 0,85 g du composé obtenu précédemment en solution dans 8 ml de DMF, on ajoute 80 mg d'hydruure de sodium à 80 % dans l'huile, on agite pendant 40 minutes à 50° C et on ajoute 560 mg de 2-(2-bromoéthoxy)tétrahydropyrane. On agite le mélange réactionnel pendant 24 heures à température ambiante en ajoutant, sur cette période de temps, 3 X 80 mg d'hydruure de sodium à 80 % dans l'huile et respectivement 3 X 560 mg de 2-(2-bromoéthoxy)tétrahydropyrane. On verse ensuite le mélange réactionnel sur un mélange de glace/solution tampon pH 2, on extrait à l'éther, lave à l'eau puis avec une solution à 10 % de Na₂CO₃, sèche la phase organique sur MgSO₄ et concentre sous vide. On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant successivement avec de l'heptane, un gradient heptane/AcoEt puis avec de l'acétate d'éthyle pur pour donner 0,9 g du produit attendu que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

D) 5-(2-hydroxyéthoxy)-5-(3,4-dichlorophényl)-1-benzylpipéridin-2-one

A une solution de 900 mg du composé obtenu précédemment dans 10 ml de méthanol, on ajoute 1 ml d'éther chlorhydrique et on abandonne le mélange réactionnel pendant 2 heures à température ambiante. On concentre ensuite à sec, on reprend le résidu dans l'acétate d'éthyle, on lave à l'eau puis, avec une solution à 10 % de Na₂CO₃, on sèche la phase organique sur MgSO₄ et on concentre sous vide pour donner 0,75 g du produit attendu que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

E) 5-(2-méthanesulfonyloxyéthoxy)-5-(3,4-dichlorophényl)-1-benzylpipéridin-2-one

On dissout 0,75 g du composé obtenu précédemment dans 10 ml de chlorure de méthylène, on refroidit la solution à 0° C et on ajoute 0,32 ml de triéthylamine puis 0,17 ml de chlorure de mésyle. On laisse le mélange réactionnel reposer pendant 15 minutes puis on lave deux fois à l'eau, on sèche la phase organique sur MgSO₄ et on concentre sous vide pour donner 0,9 g du produit attendu que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

F) Chlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[1-benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-2-oxypipérid-5-yloxy]éthyl]pipéridine, hémihydrate.

On dissout 1,5 g de chlorhydrate de 4-phényl-4-acétamido pipéridine dans 3 ml d'eau et on rend la solution basique par addition de 1 ml d'une solution de NaOH concentrée. Puis on extrait deux fois le mélange au DCM et on sèche la phase organique sur MgSO₄ ; on y ajoute 0,9 g du composé obtenu à l'étape précédente, on concentre à sec, on ajoute 3 ml de DMF au résidu et on chauffe le mélange pendant 2 heures à 70° C. On ajoute ensuite de l'eau glacée au mélange réactionnel, on extrait à l'AcOEt, on lave avec une solution de NaOH 1N, puis à l'eau, on sèche la phase organique sur MgSO₄ et on concentre sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice H en éluant par du DCM, puis par un gradient du mélange DCM/MeOH jusqu'à (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie jusqu'à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 0,87 g du chlorhydrate attendu après cristallisation dans l'éther, F = 155°C.

EXEMPLE 2

Chlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[1-(4-fluorobenzyl)-5-(3,4-dichlorophényl)-2-oxopipérid-5-yloxy]éthyl]pipéridine.

A) 5-(3,4-dichlorophényl)-1-(4-fluorobenzyl)-5-(tétrahydropyran-2-yloxy)pipéridin-2-one.

A une solution de 1,0 g du composé obtenu à la Préparation 1 dans 15 ml de THF, on ajoute 0,36 g de *tert*-butylate de potassium et laisse 30 minutes sous agitation à TA. Puis on ajoute 0,6 g de bromure de 4-fluorobenzyle, laisse 1 heure sous agitation et concentre sous vide. On reprend le résidu à l'éther, lave par une solution tampon pH = 2, par une solution à 10 % de Na₂CO₃, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'heptane, puis par un gradient du mélange heptane/AcOEt et enfin à l'AcOEt. On obtient 0,75 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

B) 5-(3,4-dichlorophényl)-1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxypipéridin-2-one.

5 A une solution de 0,75 g du composé obtenu précédemment dans 15 ml de MeOH, on ajoute 2 ml d'éther chlorhydrique et laisse 2 heures sous agitation à TA. On évapore sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave à l'eau, par une solution à 10 % de Na₂CO₃, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide. On obtient 0,48 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 146°C.

C) 5-(3,4-dichlorophényl)-1-(4-fluorobenzyl)-5-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthoxy]pipéridin-2-one.

10 A une solution de 0,468 g du composé obtenu précédemment dans 5 ml de DMF, on ajoute 0,160 g d'hydruure de sodium à 80 % dans l'huile et laisse 1 heure sous agitation à TA. On ajoute ensuite 0,580 g de 2-(2-bromoéthoxy)tétrahydropyrane et laisse 2 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur un mélange de glace/tampon pH = 2, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'heptane, puis par un gradient du mélange heptane/AcOEt et enfin à l'AcOEt. On obtient 0,44 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

15 D) 5-(3,4-dichlorophényl)-1-(4-fluorobenzyl)-5-(2-hydroxyéthoxy)pipéridin-2-one.

20 A une solution de 0,44 g du composé obtenu précédemment dans 5 ml de MeOH, on ajoute 0,5 ml d'éther chlorhydrique et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave à l'eau, par une solution à 10 % de Na₂CO₃, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide. On obtient 0,37 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

E) 5-(3,4-dichlorophényl)-1-(4-fluorobenzyl)-5-(2-méthanesulfonyloxyéthoxy)pipéridin-2-one.

25 On refroidit à 0°C une solution de 0,37 g du composé obtenu précédemment dans 5 ml de DCM, ajoute 0,18 ml de triéthylamine puis 0,07 ml de chlorure de méthanesulfonyle et laisse 15 minutes sous agitation. On lave la phase organique deux fois à l'eau, sèche sur MgSO₄ et concentre sous vide. On obtient 0,4 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

30 F) Chlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[1-(4-fluorobenzyl)-5-(3,4-dichloro-phényl)-2-oxopipérid-5-yloxy]éthyl]pipéridine.

35 A une solution de 0,7 g de chlorhydrate de 4-acétamido-4-phénylpipéridine dans 3 ml d'eau on ajoute 0,5 ml de NaOH concentrée, extrait au DCM et sèche sur MgSO₄. A cette solution on ajoute 0,4 g du composé obtenu à l'étape précédente, concentre sous vide, ajoute 1 ml de DMF au résidu et chauffe à 70°C pendant 2 heures. On ajoute ensuite de l'eau glacée au mélange réactionnel, extrait à l'AcOEt, lave par une solution

de NaOH 1N, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO_4 et concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On reprend le résidu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et concentre sous vide. On obtient 0,39 g du chlorhydrate attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 157°C.

EXEMPLE 3

Chlorure de 4-phényl-1-[2-[3-(3,4-dichlorophényl)-1-(3-isopropoxybenzyl-carbonyl)pipérid-3-yloxy]éthyl]quinuclidinium, 1,5 hydrate.

A) Chlorhydrate de 3-(3,4-dichlorophényl)-3-hydroxypipéridine.

A 1,1 g de la pipéridine obtenue selon la préparation 2 en solution dans 15 ml de méthanol, on ajoute de l'éther chlorhydrique jusqu'à pH = 1. On abandonne ensuite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 1 heure puis on le concentre sous vide. On obtient 0,59 g de chlorhydrate attendu après cristallisation dans l'acétone, F = 120°C (déc).

On peut également obtenir ce composé en suivant les deux étapes du procédé décrit ci-après.

a) Chlorhydrate de 1-benzyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-hydroxypipéridine.

On prépare une solution d'iodure de 3,4-dichlorophénylmagnésium à partir de 0,52 g de magnésium, 5,4 g de 3,4-dichloro-1-iodobenzène dans 40 ml d'éther. Après avoir évaporé l'éther, on refroidit à 0-5°C et ajoute goutte à goutte une solution de 5,4 g de 1-benzylpipéridin-3-one dans 30 ml de toluène et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On verse le mélange réactionnel dans une solution saturée de NH_4Cl , extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 6 g du produit attendu après recristallisation dans l'éther.

b) Chlorhydrate de 3-(3,4-dichlorophényl)-3-hydroxypipéridine.

On hydrogène à TA et à pression atmosphérique un mélange de 1 g du composé obtenu à l'étape précédente (sous forme de base libre) et 0,15 g de palladium sur charbon à 5 % dans 80 ml d'acide acétique. On filtre le catalyseur sur Céelite® et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu par une solution de NaOH 5N, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution de NaOH 5N, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le filtrat. On reprend le résidu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 0,7 g du produit attendu.

B) 1-*tert*-butoxycarbonyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-hydroxypipéridine.

0,59 g du chlorhydrate obtenu précédemment à l'étape A sont mis en suspension dans 10 ml de dioxane. On ajoute ensuite 0,35 ml de triéthylamine puis 0,5 g de *di-tert*-butyldicarbonate. On chauffe le mélange réactionnel à 40°C pendant 2 heures, puis on le concentre sous vide. On reprend le résidu par de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, avec une solution tampon pH = 2, puis avec une solution à 10 % de carbonate de sodium, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide. On obtient 0,74 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

C) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)-éthoxy]pipéridine.

A 0,74 g du produit obtenu précédemment en solution dans 7 ml de diméthylformamide, on ajoute 260 mg d'hydruure de sodium à 80 % dans l'huile, puis après 30 minutes, on ajoute 500 mg de 2-(2-bromoéthoxy)tétrahydropyrane. Après 1 heure, on ajoute 1,0 g de 2-(2-bromoéthoxy)tétrahydropyrane puis 130 mg d'hydruure de sodium à 80 % dans l'huile. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, on verse le mélange réactionnel sur un mélange glace/solution tampon pH = 2. On extrait à l'éther, lave à l'eau puis avec une solution à 10 % de carbonate de sodium, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par de l'heptane, puis heptane/acétate d'éthyle (80/20 ; v/v). On obtient 0,76 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

D) Chlorhydrate de 3-(3,4-dichlorophényl)-3-(2-hydroxyéthoxy)pipéridine.

A 0,76 g de la pipéridine obtenue précédemment en solution dans 10 ml de MeOH, on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique concentré puis on agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 30 minutes. On évapore ensuite le solvant sous vide et on ajoute de l'EtOH absolu. On évapore à nouveau le solvant sous vide et on reprend le résidu dans de l'éther puis on le filtre. On obtient 0,48 g du produit attendu qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

E) 3-(3,4-dichlorophényl)-3-(2-hydroxyéthoxy)-1-(3-isopropoxybenzylcarbonyl)-pipéridine.

A 0,48 g du produit obtenu précédemment en solution dans 10 ml de DCM, on ajoute successivement 0,52 mg de triéthylamine, 0,300 g d'acide 3-isopropoxyphényl acétique et 0,78 g de BOP. Après 15 minutes, on évapore le solvant sous vide, reprend le résidu par de l'AcOEt, lave successivement avec de l'eau, avec une solution de NaOH 1N, de l'eau et une solution tampon pH = 2, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par de l'heptane puis par

de l'heptane/AcOEt, puis de l'AcOEt pur. On obtient 0,52 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

F) 3-(3,4-dichlorophényl)-3-(2-méthanesulfonyloxyéthoxy)-1-(3-isopropoxybenzyl-carbonyl)pipéridine.

5 A 0,52 g du produit obtenu précédemment en solution dans 10 ml de DCM, on ajoute 0,29 de triéthylamine puis on refroidit le mélange réactionnel jusqu'à 0°C et on ajoute ensuite 0,15 ml de chlorure de mésyle. Le mélange réactionnel résultant est ensuite lavé deux fois à l'eau puis séché sur sulfate de magnésium et concentré sous vide. On obtient 0,63 g du produit attendu qui est utilisé tel quel.

10 G) Chlorure de 4-phényl-1-[2-[3-(3,4-dichlorophényl)-1-(3-isopropoxybenzyl-carbonyl) pipérid-3-yloxy]éthyl]quinuclidinium, 1,5 hydrate.

On chauffe à 90°C pendant 1 heure un mélange de 0,31 g du composé obtenu précédemment, 0,21 g de 4-phénylquinuclidine dans 1 ml de DMF. On extrait au DCM, lave avec une solution saturée de NaCl, avec une solution 1 N d'acide chlorhydrique, avec une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM, puis par le mélange DCM/MeOH (90/10 ; v/v). On obtient 0,26 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther, F = 158°C (déc).

EXEMPLE 4

20 Chlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[3-(3,4-dichlorophényl)-1-(3-isopropoxybenzylcarbonyl)pipérid-3-yloxy]éthyl]pipéridine, monohydrate.

A une solution de 0,43 g de chlorhydrate de 4-acétamido-4-phénylpipéridine dans 0,2 ml d'eau, on ajoute 0,4 ml de NaOH concentrée, extrait deux fois au DCM et sèche la phase organique sur MgSO₄. A cette solution on ajoute 0,31 g du composé obtenu à l'étape f) de l'EXEMPLE 3 et concentre sous vide. Sur le résidu on ajoute 1 ml de DMF et chauffe à 90°C pendant 30 minutes. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave par une solution 1N de NaOH, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On reprend le résidu au DCM, acidifie jusqu'à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et concentre sous vide. On obtient 0,26 g du chlorhydrate attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 128°C.

EXEMPLE 5

35 Chlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl) pipérid-3-yloxy]éthyl]pipéridine, hémihydrate.

A) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(tétrahydropyranyl-2-oxy)pipéridine.

A 900 mg de la pipéridine obtenue selon la PREPARATION 2 en solution dans 10 ml de chlorure de méthylène, on ajoute sous agitation 0,4 ml de triéthylamine. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C puis on ajoute, toujours sous agitation, 0,33 ml de chlorure de benzoyle. On laisse le mélange revenir à température ambiante, puis on

5 le concentre à sec. On reprend le résidu dans l'éther, lave avec une solution tampon pH = 2 puis avec une solution à 10 % de Na₂CO₃, sèche sur MgSO₄ et concentre sous vide. On obtient 1,1 g du produit attendu que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

B) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-hydroxypipéridine.

On dissout 1,1 g du composé obtenu précédemment dans 20 ml de MeOH puis on

10 ajoute 0,5 ml de résine Amberlyst® 15 et on chauffe le mélange réactionnel pendant 2 heures à 60°C. On filtre le mélange et l'on concentre ensuite à sec le filtrat. On dissout le résidu dans un peu d'éther, on agite jusqu'à cristallisation, on ajoute alors de l'éther, on filtre et sèche les cristaux résultants. On obtient 0,68 g du produit attendu, F = 133°C.

15 C) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(2-tétrahydropyran-2-yloxyéthoxy) pipéridine.

A une solution de 680 mg du composé obtenu précédemment dans 15 ml de THF, on ajoute 70 mg d'hydruure de sodium à 80 % dans l'huile, on agite le mélange réactionnel pendant 1 heure puis on ajoute 0,49 g de 2-(2-bromoéthoxy)tétrahydropyrane et on agite le mélange pendant 1 heure. On renouvelle

20 l'opération 3 fois. On verse alors le mélange réactionnel sur un mélange glace/solution tampon pH = 2, on extrait à l'éther, on lave à l'eau puis avec une solution à 10 % de Na₂CO₃, on sèche la phase organique sur MgSO₄ puis on concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant successivement avec de l'heptane puis avec un gradient heptane/AcOEt et enfin avec de l'acétate d'éthyle pur. On obtient

25 0,82 g du composé attendu que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

D) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(2-hydroxyéthoxy)pipéridine.

On dissout 820 mg du composé obtenu précédemment dans 15 ml de méthanol et on ajoute, sous agitation, 1 ml de résine Amberlyst® 15 puis on chauffe le mélange

30 pendant 2 heures à 60°C. On filtre ensuite la résine et on concentre à sec le filtrat. On reprend le résidu dans l'éther, on lave à l'eau puis avec une solution à 10 % de Na₂CO₃, on sèche la phase organique sur MgSO₄ et on concentre sous vide. On obtient 0,64 g du produit attendu que l'on utilise tel quel à l'étape suivante.

E) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(2-méthanesulfonyloxyéthoxy)pipéridine.

35 On dissout 0,64 g du composé obtenu précédemment dans 10 ml de chlorure de méthylène et on ajoute sous agitation 0,38 ml de triéthylamine. On refroidit le mélange

réactionnel à 0°C et on ajoute 0,19 ml de chlorure de mésyle. On lave 2 fois le mélange résultant à l'eau, on sèche la phase organique sur MgSO₄ puis on concentre à sec. On obtient 0,75 g du composé attendu que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

5 F) Chlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[1-benzoyl-3-(3,4-dichloro-phényl)-pipérid-3-yloxy]éthyl]pipéridine, hémihydrate.

On dissout 0,61 g de chlorhydrate de 4-phényl-4-acétamidopipéridine dans 1 ml d'eau et on rend la solution basique par addition de 0,5 ml d'une solution de NaOH concentrée. On extrait deux fois le mélange réactionnel avec du DCM et on sèche la phase organique sur MgSO₄. On ajoute à cette solution 0,37 g du composé obtenu à l'étape précédente et on concentre à sec le mélange résultant. On ajoute 1 ml de DMF au résidu et on chauffe pendant 2 heures à 70°C. On dilue ensuite le mélange réactionnel avec de l'eau, on extrait à l'AcOEt, on lave avec une solution de NaOH 1N puis avec une solution saturée de NaCl, on sèche la phase organique sur MgSO₄ et on concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM, puis par le mélange DCM/McOH (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et concentre sous vide. On obtient 0,37 g du chlorhydrate attendu après cristallisation dans l'éther, F = 141°C (déc).

EXEMPLE 6

20 Chlorhydrate de 4-hydroxy-4-phényl-1-[2-[1-benzoyl-3-(3,4-dichloro-phényl)-pipérid-3-yloxy]éthyl]pipéridine.

On mélange 370 mg de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(2-méthane-sulfonyloxyéthyl)pipéridine, obtenue comme décrit à l'EXEMPLE 5, étape e), avec 350 mg de 4-phényl-4-hydroxypipéridine et 1 ml de DMF et on chauffe pendant 25 2 heures 30 à 70°C. On dilue le mélange réactionnel avec de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle, on lave avec une solution de soude 1N puis avec une solution saturée de NaCl, on sèche la phase organique sur MgSO₄ et on concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/McOH (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et concentre sous vide. On obtient 0,37 g du chlorhydrate attendu après cristallisation dans l'éther, F = 206°C.

EXEMPLE 7

35 Chlorhydrate de 4-phényl-4-propionyloxy-1-[2-[1-benzoyl-3-(3,4-dichloro-phényl)pipérid-3-yloxy]éthyl]pipéridine, hémihydrate.

On dissout 270 mg du composé obtenu à l'exemple précédent dans 5 ml de chlorure de méthylène, puis on ajoute sous agitation 0,17 ml de triéthylamine et 0,1 ml

de chlorure de propionyle. Après 15 minutes, on lave le mélange réactionnel à l'eau puis avec une solution à 10 % de Na_2CO_3 , on sèche la phase organique sur MgSO_4 et on concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM, puis par le mélange DCM/MeOH (97/3 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique, concentre sous vide. On obtient 0,205 g du chlorhydrate attendu après cristallisation dans l'éther, F = 152°C.

EXEMPLE 8

Méthanesulfonate de 4-phényl-1-[2-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-[N-méthyl-N-(3-isopropoxybenzylcarbonyl)amino]éthoxy]éthyl]quinuclidinium.

10 A) Chlorhydrate de N-méthyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-hydroxyéthanamine.

A une solution de 26,5 g du composé obtenu à la Préparation 3 dans 300 ml de MeOH, on ajoute 20 ml d'éther chlorhydrique, laisse 1 heure sous agitation à TA et on concentre sous vide. On obtient 19,2 g du produit attendu après cristallisation dans l'acétone, F = 193°C.

15 B) N-méthyl-N-tert-butoxycarbonyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-hydroxyéthanamine.

A une solution de 18 g du composé obtenu précédemment dans 100 ml d'eau, on ajoute 2,9 g de soude puis 100 ml de dioxane. Puis on ajoute 5 ml de triéthylamine, puis 17 g de di-tert-butyldicarbonate et on chauffe pendant 1 heure à 60°C. On élimine le dioxane par concentration sous vide, extrait le résidu aqueux à l'éther, lave avec une solution tampon pH = 2, à l'eau, avec une solution à 10 % de Na_2CO_3 , sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide. On obtient 21,07 g du produit attendu après cristallisation dans le pentane, F = 88°C.

25 C) N-méthyl-N-tert-butoxycarbonyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthoxy]éthanamine.

A une solution de 18 g du composé obtenu précédemment dans 150 ml de DMF, on ajoute par portions 4,5 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile et maintient à la température de 20°C pendant 5 minutes. Puis on ajoute 18 ml de 2-(2-bromoéthoxy)tétrahydropyrane et laisse 1 heure sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur un mélange de glace/solution tampon pH 2, extrait à l'éther, lave à l'eau, par une solution à 10 % de Na_2CO_3 , sèche sur MgSO_4 et concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'heptane puis par le mélange heptane/AcOEt (75/25 ; v/v). On obtient 17,8 g d'huile du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

35 D) Chlorhydrate de N-méthyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-(2-hydroxyéthoxy)-éthanamine.

A une solution de 7,7 g du composé obtenu précédemment dans 50 ml de MeOH, on ajoute 25 ml d'acide chlorhydrique concentré et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide et obtient 4,9 g du produit attendu après cristallisation dans l'acétone, F = 185°C.

- 5 E) N-méthyl-N-(3-isopropoxybenzylcarbonyl)-2-(3,4-dichlorophényl)-2-(2-hydroxyéthoxy)éthanamine.

A 1,0 g du produit obtenu précédemment en solution dans 20 ml de chlorure de méthylène, on ajoute successivement 1,2 ml de triéthylamine, 670 mg d'acide 3-isopropoxyphényl acétique et 1,75 g de BOP. Après 10 minutes, on évapore le solvant
10 sous vide, reprend le résidu par de l'éther, lave successivement avec de l'eau, deux fois avec de l'acide chlorhydrique 1N, puis à l'eau et avec une solution de NaOH 1N. Le résidu obtenu est séché sur sulfate de magnésium et concentré sous vide. On obtient 1,3 g du produit attendu qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

- 15 F) N-méthyl-N-(3-isopropoxybenzylcarbonyl)-2-(3,4-dichlorophényl)-2-(2-méthanesulfonyloxyéthoxy)éthanamine.

A 1,3 g du produit obtenu précédemment en solution dans 20 ml de DCM, on ajoute 0,54 ml de triéthylamine puis on refroidit le mélange réactionnel jusqu'à 0°C. On ajoute ensuite goutte à goutte 0,3 ml de chlorure de mésyle et concentre sous vide. On extrait le résidu à l'éther, lave à l'eau, avec une solution de carbonate de sodium à
20 10 %, sèche sur sulfate de magnésium et concentre sous vide. On obtient 1,5 g du produit attendu qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

- G) Méthanesulfonate de 4-phényl-1-[2-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-[N-méthyl-N-(3-isopropoxybenzylcarbonyl)amino]éthoxy]éthyl]quinuclidinium.

On chauffe à 90°C pendant 1 heure et 15 minutes un mélange de 1,5 g du composé
25 obtenu précédemment, 0,83 g de 4-phénylquinuclidine dans 0,7 ml de DMF. Après refroidissement, on reprend le mélange réactionnel dans l'acétone et laisse sous agitation jusqu'à cristallisation. On obtient 1,56 g du produit attendu, F = 175°C.

EXEMPLE 9

Chlorhydrate de 4-hydroxy-4-phényl-1-[2-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(N-méthyl-N-benzyloxycarbonylamino)éthoxy]éthyl]pipéridine.
30

- A) N-méthyl-N-*tert*-butoxycarbonyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-(2-hydroxyéthoxy)-éthanamine.

A une solution de 10 g du composé obtenu à l'EXEMPLE 8, étape c) dans 100 ml de MeOH, on ajoute 0,56 g de paratoluènesulfonate de pyridinium et on chauffe à
35 reflux pendant 1 heure et 15 minutes. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'éther, lave à l'eau, avec une solution tampon pH = 2, sèche sur

MgSO₄ et concentre sous vide. On obtient 8,2 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

B) N-méthyl-N-*tert*-butoxycarbonyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-(2-méthanesulfonyloxyéthoxy)éthanamine.

5 On refroidit à 0°C une solution de 8,2 g du composé obtenu précédemment dans 100 ml de DCM et ajoute 3,8 ml de triéthylamine puis 2,1 ml de chlorure de méthanesulfonyle. Après 15 minutes d'agitation, on évapore sous vide, reprend le résidu à l'éther, lave deux fois à l'eau, avec une solution à 10 % de Na₂CO₃, sèche sur MgSO₄ et concentre sous vide. On obtient 9,76 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

10 C) 4-hydroxy-4-phényl-1-[2-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(N-méthyl-N-*tert*-butoxycarbonylamino)éthoxy]éthyl]pipéridine.

On chauffe à 70°C pendant 2 heures un mélange de 5 g du composé obtenu précédemment, 4,5 g de 4-hydroxy-4-phénylpipéridine, dans 10 ml de DMF. On verse le mélange réactionnel sur de l'eau glacée, extrait à l'AcOEt, lave avec une solution de NaOH 1N, à l'eau, avec une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et concentre sous vide. On obtient 5,80 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

20 D) Dichlorhydrate de 4-hydroxy-4-phényl-1-[2-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(N-méthylamino)éthoxy]éthyl]pipéridine.

A une solution de 5,8 g du composé obtenu précédemment dans 30 ml de MeOH, on ajoute 10 ml d'acide chlorhydrique concentré et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, on dissout le résidu dans un minimum de MeOH et verse cette solution sur de l'éther. On filtre le précipité formé, le lave à l'éther et sèche sous vide. On obtient 5,2 g du produit attendu, F = 202°C.

25 E) Chlorhydrate de 4-hydroxy-4-phényl-1-[2-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(N-méthyl-N-benzyloxycarbonylamino)éthoxy]éthyl]pipéridine.

A une solution de 1 g du composé obtenu précédemment dans 20 ml de DCM, on ajoute 0,9 ml de triéthylamine puis on refroidit à 0°C et ajoute, goutte à goutte, 0,3 ml de chloroformiate de benzyle. On lave le milieu réactionnel deux fois à l'eau, sèche sur MgSO₄ et concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM, puis par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et concentre sous vide. On obtient 1,1 g du chlorhydrate attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 146°C.

35

EXEMPLE 10

Chlorhydrate de 4-phényl-4-propionyloxy-1-[2-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(N-méthyl-N-benzoyloxycarbonylamino)éthoxy]éthyl]pipéridine, hémihydrate.

On dissout 670 mg du composé obtenu à l'EXEMPLE 9 dans 10 ml de chlorure de méthylène, puis on ajoute sous agitation 0,2 ml de triéthylamine et 0,2 ml de chlorure de propionyle. Après 15 minutes, on lave le mélange réactionnel à l'eau puis avec une solution à 10 % de Na_2CO_3 , on sèche la phase organique sur MgSO_4 et on concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM, puis par le mélange DCM/MeOH (97/3 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, on acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et on concentre sous vide. On obtient 0,52 g du chlorhydrate attendu après cristallisation dans le pentane, F = 115 °C (déc).

EXEMPLE 11

Chlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(N-méthyl-N-benzoylamino)éthoxy]éthyl]pipéridine.

A) 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(N-méthyl-N-*tert*-butoxy-carbonylamino)éthoxy]éthyl]pipéridine.

A une solution de 8 g de chlorhydrate de 4-acétamido-4-phénylpipéridine dans 6 ml d'eau, on ajoute 5 ml de NaOH concentrée, extrait trois fois au DCM et sèche sur MgSO_4 . On ajoute à cette solution 4,7 g du composé obtenu à l'EXEMPLE 9, étape b) et concentre sous vide. On ajoute 10 ml de DMF au résidu obtenu et chauffe à 70°C pendant 2 heures. On verse le mélange réactionnel sur de l'eau glacée, extrait à l'AcOEt, lave par une solution de NaOH 1N, à l'eau, avec une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO_4 et concentre sous vide. On obtient 6,0 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

B) Dichlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(N-méthylamino)éthoxy]éthyl]pipéridine.

A une solution de 6 g du composé obtenu précédemment dans 30 ml de MeOH, on ajoute 10 ml d'acide chlorhydrique concentré et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide, dissout le résidu dans un minimum de MeOH et verse cette solution sur de l'éther. On filtre le précipité formé et sèche sous vide. On obtient 6,2 g du produit attendu, F = 195°C (déc.).

C) Chlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(N-méthyl-N-benzoylamino)éthoxy]éthyl]pipéridine.

A une solution de 0,5 g du composé obtenu précédemment dans 10 ml de DCM, on ajoute 0,4 ml de triéthylamine, puis on refroidit à 0°C et ajoute, goutte à goutte, 0,11 ml de chlorure de benzyle. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave à

l'eau, avec une solution de NaOH 1N, avec une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM, puis par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et concentre sous vide. On obtient 0,41 g du chlorhydrate attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 133°C.

EXEMPLE 12

Chlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(N-méthyl-N-benzoyloxycarbonylamino)éthoxy]éthyl]pipéridine.

A une solution de 0,5 g du composé obtenu à l'EXEMPLE 11, étape b) dans 10 ml de DCM, on ajoute 0,41 ml de triéthylamine, puis on refroidit à 0°C et ajoute, goutte à goutte, 0,14 ml de chloroformiate de benzyle. On lave le mélange réactionnel deux fois à l'eau, sèche sur MgSO₄ et concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM, puis par le mélange DCM/MeOH (94/6 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et concentre sous vide. On obtient 0,39 g du chlorhydrate attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 135°C.

EXEMPLE 13

Chlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(N-méthyl-N-benzylcarbonylamino)éthoxy]éthyl]pipéridine, hémihydrate.

A un mélange de 0,5 g du composé obtenu à l'EXEMPLE 11, étape b) 0,127 g d'acide phénylacétique dans 10 ml de DCM, on ajoute 0,46 ml de triéthylamine, puis 0,5 g de BOP. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'AcOEt, lave à l'eau, avec une solution de NaOH 1N, avec une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM, puis par le mélange DCM/MeOH (94/6 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et concentre sous vide. On obtient 0,42 g du chlorhydrate attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 125°C.

EXEMPLE 14 Chlorure de 4-benzyl-1-[2-[3-(3,4-dichlorophényl)-1-(3-isopropoxybenzylcarbonyl) pipérid-3-yloxy]éthyl]quinuclidinium, monohydrate.

On chauffe à 80°C pendant 3 heures un mélange de 0,33 g du composé obtenu à l'étape F) de l'EXEMPLE 3, 0,2 g de 4-benzylquinuclidine dans 1 ml de DMF. Après refroidissement on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, deux fois par une solution 1N d'acide chlorhydrique, deux fois par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,3 g du produit attendu, F = 110°C.

EXEMPLE 15

Chlorure, chlorhydrate de 4-phényl-1-[2-[N-méthyl-N-[1-(3,4-dichloro-phényl)-2-[N'-méthyl-N'-(3-isopropoxybenzylcarbonyl)amino]éthyl]amino]éthyl] quinuclidinium, dihydrate.

- 5 A) Dichlorhydrate de N-méthyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-[N'-méthyl-N'-(2-hydroxyéthyl)amino]éthylamine.

A une solution de 6 g du composé obtenu à la Préparation 4 dans 100 ml de MeOH on ajoute 20 ml d'éther chlorhydrique et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel. On obtient 5,5 g du produit attendu après cristallisation dans l'acétone, F = 210°C (déc.).

- 10 B) N-Méthyl-N-(3-isopropoxybenzylcarbonyl)-2-(3,4-dichlorophényl)-2-[N'-méthyl-N'-(2-hydroxyéthyl)amino]éthylamine.

A une solution de 0,6 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de DCM, on ajoute successivement 0,35 g d'acide 3-isopropoxyphénylacétique, 0,85 ml de triéthylamine puis 0,9 g de BOP et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaOH 1N, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On obtient 0,51 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

- 20 C) N-Méthyl-N-(3-isopropoxybenzylcarbonyl)-2-(3,4-dichlorophényl)-2-[N'-méthyl-N'-(2-méthanesulfonyloxyéthyl)amino]éthylamine.

On refroidit à 0°C une solution de 0,51 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,19 ml de triéthylamine, dans 10 ml de DCM et ajoute 0,1 ml de chlorure de méthane sulfonyle. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de Na₂CO₃, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,6 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

- 30 D) Chlorure, chlorhydrate de 4-phényl-1-[2-[N-méthyl-N-[1-(3,4-dichloro-phényl)-2-[N'-méthyl-N'-(3-isopropoxybenzylcarbonyl)amino]éthyl]amino]éthyl] quinuclidinium, dihydrate.

On chauffe à 90°C pendant 30 minutes un mélange de 0,6 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,36 g de 4-phénylquinuclidine dans 1 ml de DMF. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel dans l'éther, décante le solvant et dissout la gomme résultante dans du DCM. On lave trois fois la phase chlorométhylénique par une solution d'HCl 1N, puis agite la phase organique avec une

solution saturée de NaCl. On essore le produit cristallisé formé, le lave à l'eau puis à l'éther. On obtient 0,46 g du produit attendu après séchage, F = 225°C (déc.).

EXEMPLE 16

5 Dichlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[N-méthyl-N-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(N'-benzoyl-N'-méthylamino)éthyl]amino]éthyl]pipéridine, hémihydrate.

A) N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-N-méthyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-[N'-méthyl-N'-(2-hydroxyéthyl)amino]éthylamine.

10 A une solution de 4 g du composé obtenu à l'étape A de l'EXEMPLE 15 dans 20 ml d'eau, on ajoute 1 g de NaOH en pastilles, puis 40 ml de dioxane et 2,8 g de di-*tert*-butyldicarbonate et laisse deux heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le dioxane, extrait la phase aqueuse à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant à l'heptane puis par le gradient du mélange heptane/AcOEt jusqu'à (20/80 ; v/v).
15 On obtient 2,5 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

B) N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-N-méthyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-[N'-méthyl-N'-(2-méthanesulfonyloxyéthyl)amino]éthylamine.

20 On refroidit à -10°C une solution de 2,4 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de DCM et ajoute 1,1 ml de triéthylamine, puis 0,6 ml de chlorure de méthanesulfonyle. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de Na₂CO₃, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,6 g du produit attendu sous forme d'huile que l'on utilise immédiatement.

25 C) 4-acétamido-4-phényl-1-[2[N-méthyl-N-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(N'-*tert*-butoxycarbonyl-N'-méthylamino)éthyl] amino]éthyl]pipéridine.

30 On chauffe à 80°C pendant deux heures un mélange de 2,6 g du composé obtenu à l'étape précédente, 5 g de *p*-toluènesulfonate de 4-acétamido-4-phénylpipéridine, 4,4 g de carbonate de potassium dans 50 ml d'acétonitrile. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaOH 1N, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM, puis par le mélange DCM/McOH (90/10 ; v/v). On obtient 3,1 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

35 D) Trichlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[N-méthyl-N-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(méthylamino)éthyl]amino]éthyl]pipéridine.

A une solution de 3,1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de MeOH on ajoute 10 ml d'une solution concentrée d'HCl et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par le mélange EtOH/Toluène et concentre à nouveau sous vide. On reprend le résidu dans l'acétone et
5 laisse sous agitation jusqu'à cristallisation. On essore le produit cristallisé et le sèche. On obtient 3 g du produit attendu, F = 210°C (déc.).

E) Dichlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[N-méthyl-N-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(N'-benzoyl-N'-méthylamino)éthyl]amino]éthyl]pipéridine, hémihydrate.

10 A une solution de 0,6 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de DCM, on ajoute 0,62 ml de triéthylamine puis goutte à goutte 0,12 ml de chlorure de benzoyle. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaOH 1N, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le
15 résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (90/10 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et concentre sous vide. On obtient 0,59 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange acétone/éther, F = 185°C (déc.).

EXEMPLE 17

20 Dichlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[N-méthyl-N-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-[N'-(benzylcarbonyl)-N'-méthylamino]éthyl]amino]éthyl]pipéridine, hémihydrate.

A une solution de 0,6 g du composé obtenu à l'étape D de l'EXEMPLE 16 dans 20 ml de DCM, on ajoute 0,65 ml de triéthylamine, 0,14 g d'acide phénylacétique puis
25 0,54 g de BOP et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaOH 1N, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le gradient du mélange DCM/MeOH jusqu'à (90/10 ; v/v). On dissout le
30 produit attendu dans du DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et concentre sous vide. On obtient 0,54 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther, F = 180°C (déc.).

EXEMPLE 18

35 Dichlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[N-méthyl-N-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-[N'-(benzyloxycarbonyl)-N'-méthylamino]éthyl]amino]éthyl]pipéridine.

A une solution de 0,6 g du composé obtenu à l'étape D de l'EXEMPLE 16 dans 20 ml de DCM, on ajoute 0,62 ml de triéthylamine puis 0.15 ml de chloroformate de benzyle. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaOH 1N, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le gradient du mélange DCM/McOH jusqu'à (90/10 ; v/v). On dissout le produit attendu dans du DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et concentre sous vide. On obtient 0,57 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther, F = 164°C (déc.).

5

10

15

20

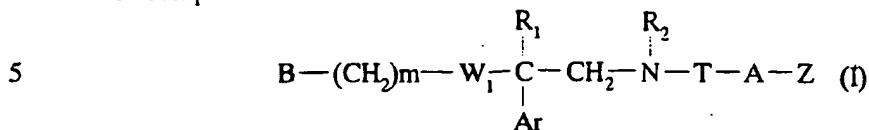
25

30

35

REVENDICATIONS

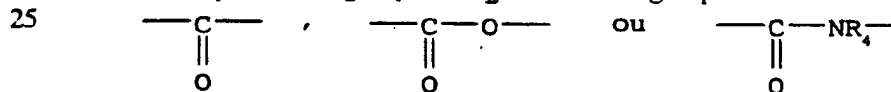
1. Composé de formule :



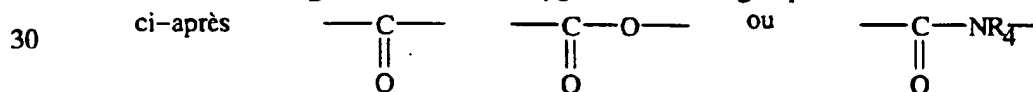
dans laquelle :

- W_1 représente un atome d'oxygène ; un groupe $-NR-$ dans lequel R représente un hydrogène, un (C_1-C_7) alkyle ou un benzyle ;
- m est égal à 2 ou 3 ;
- R_1 représente l'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle ;
- R_2 représente un hydrogène ; un (C_1-C_7) alkyle ; un $\omega-(C_1-C_4)$ alcoxy- (C_2-C_4) alkylène ; un $\omega-(C_1-C_4)$ alkylcarbonyloxy- (C_2-C_4) alkylène ; un ω -hydroxy- (C_2-C_4) alkylène ; un $\omega-(C_1-C_4)$ alkylthio- (C_2-C_4) alkylène ; un $\omega-(C_1-C_4)$ alcoxycarbonyl- (C_2-C_4) alkylène ; un ω -carboxy- (C_2-C_4) alkylène ; un $\omega-(C_1-C_4)$ alkylcarbonyl- (C_2-C_4) alkylène ; un ω -benzoyloxy- (C_2-C_4) alkylène ; un ω -benzyloxy- (C_2-C_4) alkylène ; un ω -formyloxy- (C_2-C_4) alkylène ; un $\omega-R_5$ NHCOO- (C_2-C_4) alkylène ; un $\omega-R_6R_7$ NCO- (C_2-C_4) alkylène ; un $\omega-R_8R_9$ N- (C_2-C_4) alkylène ; un $\omega-R_{10}$ CONR₁₁- (C_2-C_4) alkylène ; un $\omega-R_{12}$ OCONR₁₁- (C_2-C_4) alkylène ; un $\omega-R_6R_7$ NCONR₁₁- (C_2-C_4) alkylène ; un $\omega-R_{13}$ SO₂NR₁₁- (C_2-C_4) alkylène ; un ω -cyano- (C_1-C_3) alkylène ;
- ou bien R_1 et R_2 ensemble constituent un groupe $-(CH_2)_n-CQ-$ avec Q = H₂ ou O et n est égal à 1, 2 ou 3 ;

- T représente le groupe $-CH_2-$ ou l'un des groupes



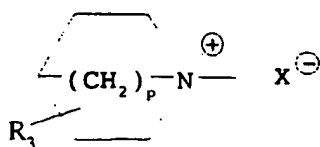
dans lequel R_4 est l'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle, à la condition que T représente $-CH_2-$ lorsque Q est l'oxygène et l'un des groupes



lorsque Q est l'hydrogène.

- A est une liaison directe ou représente un groupe $-(CH_2)_t-$ dans lequel t est égal à 1, 2 ou 3, ou un groupe $-CH=CH-$;
- Z représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique mono-, di- ou tricyclique éventuellement substitué ;

- 5 – Ar représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C₁–C₄)alcoxy, un (C₁–C₄)alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiényl non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un naphtyl non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un indolyle non substitué ou N-substitué par un (C₁–C₄)alkyle ou un benzyle ; un imidazolyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un pyridyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un biphényle ;
- 10 – R₅ représente un (C₁–C₇)alkyle ou un phényle ;
- R₆ et R₇ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁–C₇)alkyle ; R₇ peut de plus représenter un (C₃–C₇)cycloalkyle, un (C₃–C₇)cycloalkylméthyle, un phényle ou un benzyle ; ou bien R₆ et R₇ ensemble avec
- 15 l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C₁–C₄)alkyle ;
- R₈ et R₉ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁–C₇)alkyle ; R₉ peut de plus représenter un (C₃–C₇)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;
- 20 – R₁₀ représente un hydrogène ; un (C₁–C₇)alkyle ; un vinyle ; un phényle ; un benzyle ; un pyridyle ; un (C₃–C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ;
- R₁₁ représente un hydrogène ou un (C₁–C₇)alkyle ;
- R₁₂ représente un (C₁–C₇)alkyle ou un phényle ;
- 25 – R₁₃ représente un (C₁–C₇)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁–C₇)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁–C₇)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C₁–C₇)alcoxy, un carboxy, un (C₁–C₇)alcoxy-carbonyl, un (C₁–C₇)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou
- 30 substitué par un ou deux (C₁–C₇)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- B représente :
- i – soit un groupe B₁ de formule :

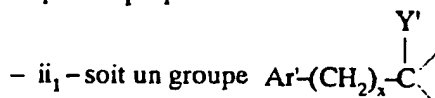


dans laquelle :

- p est égal à un ou deux ;
- R₃ représente un hydrogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un phényle ; un benzyle ;
- X[⊖] représente un anion ;
- ii - soit un groupe B₂ de formule :



dans laquelle J₁ représente :



dans lequel :

- x est égal à zéro ou un ;
- Ar' représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un nitro, un hydroxy, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un pyridyle ; un thiényle ; un pyrimidyle ; un imidazolyle non substitué ou substitué par un (C₁-C₄)alkyle ;
- Y' représente un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un formyle ; un (C₁-C₇)alkyl-carbonyle ; un cyano ; un groupe $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---OH}$; un groupe (C₁-C₇)alkyl-O- $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---}$; un groupe $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---NR}_4\text{COR}_{14}$; un groupe R₁₅COO- $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---}$; un groupe (C₁-C₇)alkyl-NHCOO- $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---}$; un groupe $\text{---NR}_{16}\text{R}_{17}$; un groupe $\text{---CH}_2\text{---NR}_{18}\text{R}_{19}$; un groupe $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---NR}_{18}\text{R}_{19}$; un groupe $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---NR}_4\text{COOR}_{20}$; un groupe $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---NR}_4\text{SO}_2\text{R}_{21}$; un groupe $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---NR}_4\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$; un carboxy ; un (C₁-C₇)alcoxycarbonyle ; un groupe $\text{---CONR}_{22}\text{R}_{23}$; un carboxyméthyle ; un (C₁-C₇)alcoxycarbonylméthyle ; un groupe $\text{---CH}_2\text{---CONR}_{22}\text{R}_{23}$; un mercapto ; un (C₁-C₄)alkylthio ;
- ou bien Y' forme avec l'atome de carbone auquel il est lié et avec l'atome de carbone voisin dans la pipéridine une liaison supplémentaire ;
- q est égal à zéro, un ou deux ;
- R₄ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- R₁₄ représente un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un phényle ; un pyridyle ; un vinyle ; un benzyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ;
- ou R₄ et R₁₄ ensemble représente un groupe -(CH₂)_u- dans lequel u est égal à trois ou quatre ;
- R₁₅ représente un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ;
- R₁₆ et R₁₇ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₇ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un benzyle ou un phényle ; ou bien R₁₆ et R₁₇ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₁₈ et R₁₉ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₉ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;
- R₂₀ représente un (C₁-C₇)alkyle ou un phényle ;
- R₂₁ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₇)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C₁-C₇)alcoxy, un carboxy, un (C₁-C₇)alcoxy-carbonyle, un (C₁-C₇)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- R₂₂ et R₂₃ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₂₃ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkyle, un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un benzyle ou un phényle ;
- ou bien R₂₂ et R₂₃ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle ;

- ii₂ - soit un groupe Ar'-CH=C

dans lequel Ar' est tel que défini ci-dessus ;

- ii₃ - soit un groupe
$$\text{Ar}'-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}-$$

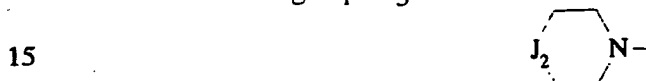
dans lequel Ar' est tel que défini ci-dessus ;

– ii₄ – soit un groupe Ar'-W₂-CH-

dans lequel :

- Ar' est tel que défini ci-dessus ;
- W₂ représente un atome d'oxygène ; un atome de soufre ; un sulfinyle ; un sulfonyle ; un groupe -NR₂₄- ;
- R₂₄ représente un hydrogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alkylcarbonyle ; un groupe -(CH₂)_v-NR₂₅R₂₆ ;
- v est égal à un, deux ou trois ;
- R₂₅ et R₂₆ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ; ou bien R₂₅ et R₂₆ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi la pyrrolidine, la pipéridine ou la morpholine ;

iii- soit un groupe B₃ de formule :



dans laquelle J₂ représente :

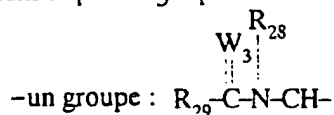
- iii₁ – soit un groupe Ar'-N<
- 20 iii₂ – soit un groupe Ar'-CH₂-N<
- iii₃ – soit un groupe Ar'-C(=O)-N<
- 25 iii₄ – soit un groupe Ar'-CH(OH)-N<
- iii₅ – soit un groupe Ar'-C(=O)-N<
- N-O-(CH₂)_r-N(R₂₇)₂

dans lesquels :

- Ar' est tel que défini ci-dessus ;
- r est deux ou trois ;
- R₂₇ représente un (C₁-C₄)alkyle ;
- iv – soit un groupe B₄ de formule :



dans laquelle J₃ représente :



5 dans lequel :

- W₃ représente un atome d'oxygène ; un atome de soufre ; un groupe NR₃₀ dans lequel R₃₀ représente un hydrogène ou un (C₁-C₃)alkyle ;
- R₂₈ représente un hydrogène ; un (C₁-C₆)alkyle ; un (C₃-C₆)alcényle dans lequel un atome de carbone vinylique n'est pas lié à l'atome d'azote ; un 2-hydroxy-éthyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un nitro, un amino, un hydroxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un hétéroaryle à 6 chaînons contenant un ou deux atomes d'azote en tant qu'hétéroatome, ledit hétéroaryle étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un nitro, un amino, un hydroxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- R₂₉ représente un hydrogène ; un (C₁-C₆)alkyle non substitué ou substitué par un hydroxy et/ou par un, deux ou trois atomes de fluor ; un (C₃-C₆)cycloalkyle ; un (C₁-C₅)alcoxy (seulement lorsque W₃ représente un atome d'oxygène) ; un (C₃-C₆)cycloalkyloxy (seulement lorsque W₃ représente un atome d'oxygène) ; un groupe -NR₃₁R₃₂ contenant de zéro à sept atomes de carbones ; R₂₉ étant autre qu'un (C₁-C₄)alkyle non substitué lorsque à la fois W₃ représente un atome d'oxygène et R₂₈ représente un phényle non substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un nitro, un hydroxy, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un pyridyle ; un pyrimidyle ; un imidazolyle non substitué ou substitué par un (C₁-C₄)alkyle ;
- ou bien R₂₈ et R₂₉ ensemble constituent un groupe hydrocarboné divalent L dans lequel la position 1 est liée à l'atome de carbone portant le substituant W₃, le groupe hydrocarboné divalent L étant choisi parmi : un triméthylène, un cis-propénylène, un tétraméthylène, un cis-buténylène, un cis-but-3-énylène, un cis,cis-butadiénylène, un pentaméthylène ou un cis-penténylène, ledit groupe hydrocarboné divalent L étant non substitué ou substitué par un ou deux méthyles ;

- R₃₁ et R₃₂ représentent chacun indépendamment un hydrogène, un (C₁-C₅) alkyle ou un (C₃-C₆)cycloalkyle ; ou bien R₃₁ et R₃₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle ;

v - soit un groupe B₅ de formule :



dans laquelle :

- W₄ représente un (C₁-C₈)alkyle ou un (C₃-C₈)cycloalkyle, lesdits groupes alkyle et cycloalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi : un atome d'halogène ; un (C₃-C₆)cycloalkyle ; un cyano ; un nitro ; un hydroxy ; un (C₁-C₄)alcoxy ; un formyloxy ; un (C₁-C₄) alkylcarbonyloxy ; un arylcarbonyle ; un hétéroarylcarbonyle ; un oxo ; un imino non substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un (C₁-C₆)alkyle, un (C₃-C₆) cycloalkyle, un formyle, un (C₁-C₄)alkylcarbonyle ou un arylcarbonyle ; un hydroxyimino non substitué ou substitué sur l'atome d'oxygène par un (C₁-C₄) alkyle ou un phényle ; un groupe -NR₃₃R₃₄ contenant de zéro à sept atomes de carbone ; un groupe -NR₃₅R₃₆ ; un groupe -C(=NR₃₇)NR₃₈R₃₉ dans lequel le groupe -NR₃₈R₃₉ contient de zéro à sept atomes de carbone ; un groupe -CON(OR₄₀)R₄₁ ; lesdits substituants étant identiques ou différents ;

- R₃₃ et R₃₄ représentent chacun indépendamment un hydrogène, un (C₁-C₅) alkyle ou un (C₃-C₆)cycloalkyle ; ou bien R₃₃ et R₃₄ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un méthyle ou un éthyle ;

- R₃₅ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- R₃₆ représente un formyle ; un (C₁-C₄)alkylcarbonyle ; un arylcarbonyle ; un hétéroarylcarbonyle ; un groupe -C(=W₅)NR₃₈R₃₉ dans lequel le groupe -NR₃₈R₃₉ contient de zéro à sept atomes de carbone ;

- W₅ représente un atome d'oxygène ; un atome de soufre ; un groupe -NR₃₇ ; un groupe -CHR₄₂ ;

- R₃₇ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ; ou bien R₃₇ ensemble avec R₃₉ constituent un groupe éthylène ou un groupe triméthylène ;

- R₃₈ et R₃₉ représentent chacun indépendamment un hydrogène, un (C₁-C₅) alkyle ou un (C₃-C₆)cycloalkyle ; ou bien R₃₈ et R₃₉ ensemble avec l'atome

d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle ; ou bien R₃₈ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle et R₃₉ ensemble avec R₃₇ constituent un groupe éthylène ou un groupe triméthylène ;

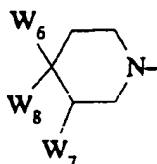
- R₄₀ et R₄₁ représentent chacun indépendamment un (C₁-C₃)alkyle ;

- R₄₂ représente un cyano ; un nitro ; un groupe SO₂R₄₃ .

- R₄₃ représente un (C₁-C₄)alkyle ou un phényle ;

et lorsque W₄ représente un groupe cyclique ou lorsqu'un substituant de W₄ est un groupe cyclique ou contient un groupe cyclique lesdits groupes cycliques peuvent de plus être substitués sur un atome de carbone par un ou plusieurs (C₁-C₃)alkyles ; et lorsque un substituant de W₄ contient un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle, lesdits groupes aryles ou hétéroaryles peuvent de plus être substitués une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄) alcoxy, un cyano, un trifluorométhyle, un nitro, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

vi - soit un groupe B₆ de formule :



dans laquelle :

- W₆ et W₇ représentent chacun un hydrogène ; ou bien W₆ représente un hydrogène et W₇ représente un hydroxy ;

- W₈ représente un aryle ou un hétéroaryle non substitués ou substitués par un aryle, un arylcarbonyle, un hétéroaryle ou un hétéroarylcarbonyle, lesdits groupes aryles ou hétéroaryles peuvent de plus être substitués une ou plusieurs fois sur la partie aromatique ou hétéroaromatique et sur un atome de carbone par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène ; un cyano ; un trifluorométhyle ; un nitro ; un hydroxy ; un (C₁-C₅)alcoxy ; un formyloxy ; un (C₁-C₄)alkylcarbonyloxy ; un groupe -NR₃₃R₃₄ contenant de zéro à sept atomes de carbone ; un groupe -NR₃₅R₃₆ ; un groupe -C(=NR₃₇)NR₃₈R₃₉ dans lequel le groupe -NR₃₈R₃₉ contient de zéro à sept atomes de carbone ; un groupe -COOR₄₄ ; un groupe -CONR₄₅R₄₆ dans lequel le groupe NR₄₅R₄₆ contient de zéro à sept atomes de carbone ; un mercapto ; un groupe -S(O)_sR₄₇ ; un (C₁-C₅) alkyle ; un formyle ; un (C₁-C₄)alkylcarbonyle ; lesdits substituants étant

identiques ou différents ; lorsque W_6 et W_7 représentent chacun un hydrogène, W_8 est différent d'un phényle non substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un nitro, un hydroxy, un trifluorométhyle, un (C_1-C_4) alcoxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; d'un pyridyle ;
 5 d'un pyrimidyle, d'un imidazolyle non substitué ou substitué par un (C_1-C_4) alkyle ;

– ou bien W_7 représente un hydrogène et W_6 et W_8 ensemble avec un diradical W_9 et l'atome de carbone de la pipéridine auquel ils sont liés constituent un cycle spirannique dans lequel W_8 représente un phényle qui est substitué en position
 10 *ortho* par un diradical W_9 lui-même relié à W_6 , ledit phényle étant non substitué ou substitué par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C_1-C_3) alkyle, un (C_1-C_3) alcoxy, un hydroxy, un (C_1-C_3) alkylthio, un (C_1-C_3) alkylsulfinyle, un (C_1-C_3) alkylsulfonyle ; le diradical W_9 représente un méthylène, un carbonyle ou un sulfonyle ; et W_6 représente un atome d'oxygène ou un groupe $-NR_{48}-$ dans
 15 lequel R_{48} représente un hydrogène ou un (C_1-C_3) alkyle ;

– R_{33} , R_{34} , R_{35} , R_{36} , R_{37} , R_{38} et R_{39} sont tels que définis ci-dessus pour le groupe B_5 ;

– R_{44} représente un hydrogène ; un (C_1-C_5) alkyle ; un aryle ; un hétéroaryle ; un arylméthyle ; un hétéroarylméthyle ;

– R_{45} et R_{46} représentent chacun indépendamment un hydrogène, un (C_1-C_5) alkyle ou un (C_3-C_6) cycloalkyle ; ou bien R_{45} et R_{46} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C_1-C_4) alkyle ;

– s est zéro, un ou deux ;

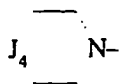
– R_{47} représente un (C_1-C_6) alkyle ; un (C_3-C_6) cycloalkyle ; un aryle ; un hétéroaryle ;

et lorsque W_8 ou un substituant de W_8 contient un groupe cyclique, ledit groupe cyclique peut de plus être substitué par un ou plusieurs méthyles ; et lorsque un groupe
 30 hétéroaryle, constitutif de W_8 ou d'un substituant de W_8 , contient un atome d'azote en tant qu'hétéroatome, ledit atome d'azote peut de plus être substitué par un (C_1-C_5) alkyle ; et lorsque W_8 ou un substituant de W_8 contient un groupe (C_1-C_5) alkyle, (C_1-C_5) alcoxy, formyle ou (C_1-C_4) alkylcarbonyle, lesdits groupes (C_1-C_5) alkyle, (C_1-C_5) alcoxy, formyle ou (C_1-C_4) alkylcarbonyle peuvent de plus être substitués par
 35 un hydroxy, un (C_1-C_3) alcoxy ou par un ou plusieurs atomes d'halogène, à la condition qu'un atome de carbone lié à un atome d'azote ou à un atome d'oxygène ne

soit pas substitué par un hydroxyle ou un groupe alcoxy et à la condition qu'un atome de carbone en α d'un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle ne soit pas substitué par un atome de chlore, de brome ou d'iode ;

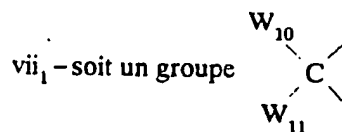
vii - soit un groupe B₇ de formule :

5



dans laquelle J₄ représente :

10



dans lequel :

15

20

- W₁₀ représente un phényle non substitué ou substitué une à trois fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₆)alcoxy, un (C₁-C₆)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un benzyle non substitué ou substitué une à trois fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₆)alcoxy, un (C₁-C₆)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un naphthyle non substitué ou substitué une à trois fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₆)alcoxy, un (C₁-C₆)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un pyridyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiényl ;

25

- W₁₁ représente un groupe -CONHR₄₉ ;

- R₄₉ représente un groupe $\text{CH}_3\text{-CHOH-CH-COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)alkyle}$;

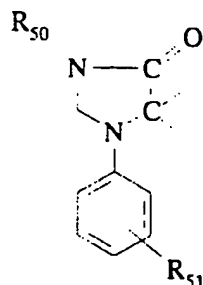
un groupe (C₁-C₆)alkyl-OCO-CH₂-CH₂-CH-COO-(C₁-C₆)alkyle ;

un groupe -CH₂CH₂N(CH₃)₂ ;

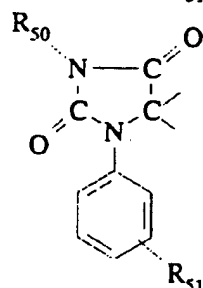
30

35

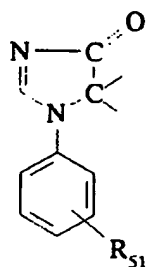
vii₂ – soit un groupe :



vii₃ – soit un groupe :



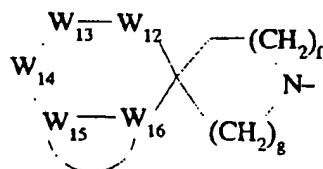
vii₄ – soit un groupe :



dans lesquels :

- R₅₀ représente un hydrogène, un (C₁–C₆)alkyle ou un benzyle ;
- R₅₁ représente de un à trois substituants choisis parmi : un hydrogène, un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un (C₁–C₆)alkyle, un (C₁–C₆)alcoxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

viii – soit un groupe B₈ de formule :

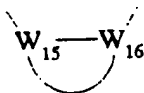


dans laquelle :

- f et g sont chacun indépendamment zéro, un, deux, trois quatre ou cinq, à la condition que f + g est égal à un, deux, trois, quatre ou cinq ;
- W₁₂ représente une liaison directe ; un (C₁–C₃)alkylène non substitué ou substitué par un oxo, un groupe OR₅₂, un halogène, un trifluorométhyle, un phényle

- lui-même non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi indépendamment parmi : un hydroxy, un cyano, un halogène ou un trifluorométhyle ; un groupe $-S(O)_k-$; un groupe (C_1-C_3) alkylène- $S(O)_k-$; un groupe $-S(O)_k-(C_1-C_2)$ alkylène ; un groupe $-S(O)_k-NH-$; un groupe $-S(O)_j-NR_{52}-$; un groupe $-S(O)_j-NR_{52}-(C_1-C_2)$ alkylène ; un groupe $-CONR_{52}-$; un groupe $-CONR_{52}-(C_1-C_2)$ alkylène ; un groupe $-COO-$; un groupe $-COO-(C_1-C_2)$ alkylène ;
- W_{13} représente un groupe $-NR_{53}-$; un atome d'oxygène ; un atome de soufre ; un sulfinyle ; un sulfonyle ; à la condition que lorsque W_{12} représente une liaison directe et lorsque W_{14} représente un (C_1-C_3) alkylène, W_{13} soit un groupe $-NR_{53}-$;
- W_{14} représente une liaison directe ; un (C_1-C_3) alkylène non substitué ou substitué par un oxo, un groupe OR_{52} , un halogène, un trifluorométhyle, un phényle lui-même non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi indépendamment parmi : un groupe OR_{52} , un halogène ou un trifluorométhyle ; un groupe $-S(O)_k-$; un groupe (C_1-C_3) alkylène- $S(O)_k-$; un groupe $-S(O)_k-(C_1-C_2)$ alkylène ; un groupe $-NHS(O)_j-$; un groupe $-NH-(C_1-C_2)$ alkylène- $S(O)_j-$; un groupe $-S(O)_j-NR_{52}-$; un groupe $-S(O)_j-NR_{52}-(C_1-C_2)$ alkylène ; un groupe $-NHCO-(C_1-C_2)$ alkylène ; un groupe $-NR_{52}-CO-$; un groupe $-NR_{52}-(C_1-C_2)$ alkylène- $CO-$; un groupe $-OCO-$; un groupe (C_1-C_2) alkylène- $OCO-$;
- $W_{15}-W_{16}$ constituent ensemble deux atomes adjacents d'un radical cyclique de formule :

25



30

ledit radical cyclique étant un phényle, un naphtyle ou un groupe hétéroaryle choisi parmi : un benzimidazolyle, un benzofuranyle, un benzoxazolyle, un furanyle, un imidazolyle, un indolyle, un isoxazolyle, un isothiazolyle, un oxadiazolyle, un oxazolyle, un pyrazinyle, un pyrazolyle, un pyridyle, un pyrimidyle, un pyrrolyle, un quinolyle, un tétrazolyle, un thiadiazolyle, un thiazolyle, un thiényle, un triazolyle ; et ledit radical cyclique phényle, naphtyle ou hétéroaryle étant non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par R_{54} ;

35

– k est zéro, un ou deux ;

– j est un ou deux ;

- 5 - R₅₂ représente un hydrogène ; un (C₁-C₆)alkyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un substituant choisi indépendamment parmi : un hydroxy, un oxo, un cyano, un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un phényle lui-même non substitué ou substitué par un hydroxy, un (C₁-C₃)alkyle, un cyano, un halogène, un trifluorométhyle ou un (C₁-C₄)alcoxy ; un phényle, un pyridyle ou un thiophène, ledit phényle, pyridyle ou thiophène étant non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi indépendamment parmi : un hydroxy, un (C₁-C₄)alkyle, un cyano, un atome d'halogène, un trifluorométhyle ; un (C₁-C₃)alkyloxy ;
- 10 - R₅₃ représente un hydrogène ; un (C₁-C₈)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un groupe -OR₅₂, un oxo, un groupe -NHCOR₅₂, un groupe -NR₅₅R₅₆, un cyano, un atome d'halogène, un trifluorométhyle ou un phényle lui-même non substitué ou substitué par un hydroxy, un cyano, un atome d'halogène ou un trifluorométhyle ; un groupe
- 15 -S(O)R₅₇ ; un groupe -CO₂R₅₇ ; un groupe -SO₂R₅₇ ; un groupe -COR₅₇ ; un groupe -CONR₅₆R₅₇ ;
- 20 - R₅₄ représente un hydrogène ; un (C₁-C₆)alkyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un hydrogène ou un hydroxy ; un oxo ; un groupe -OR₅₂ ; un atome d'halogène ; un trifluorométhyle ; un nitro ; un cyano ; un groupe -NR₅₅R₅₆ ; un groupe -NR₅₅COR₅₆ ; un groupe -NR₅₅CO₂R₅₆ ; un groupe -NHS(O)_jR₅₂ ; un groupe -NR₅₅S(O)_jR₅₆ ; un groupe -CONR₅₅R₅₆ ; un groupe -COR₅₂ ; un groupe -CO₂R₅₂ ; un groupe -S(O)_jR₅₂ ; un groupe hétéroaryle, ledit hétéroaryle étant choisi parmi : un benzimidazolyle, un benzofuranyle, un benzoxazolyle, un furanyle, un imidazolyle, un indolyle, un isoxazolyle, un isothiazolyle, un oxadiazolyle, un oxazolyle, un pyrazinyle, un pyrazolyle, un pyridyle, un pyrimidinyle, un pyrrolyle, un quinolyle, un tétrazolyle, un thiadiazolyle, un thiazolyle, un thiényle, un triazolyle, et ledit hétéroaryle étant non substitué ou substitué une ou deux fois par R₅₈ ;
- 25 - R₅₅ représente R₅₂ ;
- 30 - R₅₆ représente R₅₂ ;
- ou bien R₅₅ et R₅₆ ensemble avec les atomes auxquels ils sont liés constituent un hétérocycle, monocyclique, saturé, de cinq, six ou sept chaîons et contenant un ou deux hétéroatomes, lesdits hétéroatomes étant choisis indépendamment parmi un atome d'azote, un atome d'oxygène ou un atome de soufre ; ledit hétérocycle étant
- 35 non substitué ou substitué une ou deux fois par un substituant choisi

indépendamment parmi : un hydroxy, un oxo, un cyano, un atome d'halogène ou un trifluorométhyle ;

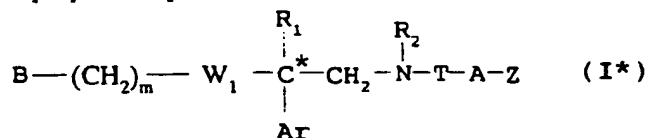
– R₅₇ représente un (C₁–C₆)alkyle non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi parmi : un hydroxy, un oxo, un cyano, un groupe
5 –OR₅₂, un groupe –NR₅₅R₅₆, un groupe –NR₅₅COR₅₆, un atome d'halogène, un trifluorométhyle ou un phényle lui-même non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi indépendamment parmi un hydroxy, un oxo, un cyano, un groupe –NHR₅₂, un groupe –NR₅₅R₅₆, un groupe –NR₅₅COR₅₆, un atome d'halogène, un trifluorométhyle ou un (C₁–C₃)alkyle ;

– R₅₈ représente un hydrogène ; un (C₁–C₆)alkyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un hydrogène ou un hydroxy ; un oxo ; un groupe –OR₅₂ ; un trifluorométhyle ; un nitro ; un cyano ; un groupe –NR₅₅R₅₆ ; un groupe
10 –NR₅₅COR₅₆ ; un groupe –NR₅₅CO₂R₅₆ ; un groupe –NHS(O)_jR₅₂ ; un groupe –NR₅₅S(O)_jR₅₆ ; un groupe –CONR₅₅R₅₆ ; un groupe –COR₅₂ ; un groupe
15 –CO₂R₅₂ ; un groupe –S(O)_jR₅₂ ; un phényle ;

et le groupe B₈ étant autre que le groupe B₆ lorsque W₇ représente un hydrogène et W₆ et W₈ ensemble avec un diradical W₉ et l'atome de carbone de la pipéridine auquel ils sont liés constituent un cycle spirannique ;

et ses sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques.

20 2. Composé optiquement pur de formule :



dans laquelle :

25 – "*" signifie que l'atome de carbone ainsi marqué à la configuration absolue (+) ou (–) déterminée,
– W₁, B, m, Ar, R₁, R₂, T, A et Z sont tels que définis dans la revendication 1 pour les composés de formule (I), ou un de ses sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques.

30 3. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, de formule (I) ou (I*) dans laquelle :

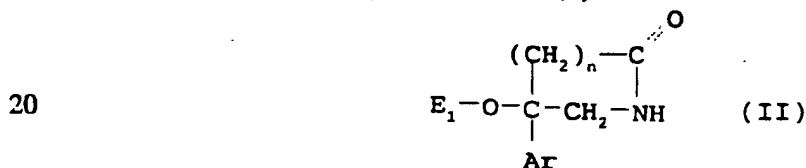
– Z est Z' et représente :
un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant
choisi parmi : un atome d'halogène ; un trifluorométhyle ; un cyano ; un hydroxy ;
35 un nitro ; un amino non substitué ou substitué une ou deux fois par un (C₁–C₄)alkyle ; un benzylamino ; un carboxy ; un (C₁–C₁₀)alkyle ; un (C₃–C₈)cycloalkyle

- non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ; un (C₁-C₁₀) alcoxy ; un (C₃-C₈)cycloalkyloxy non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ; un mercapto ; un (C₁-C₁₀)alkylthio ; un formyloxy ; un (C₁-C₆) alkylcarbonyloxy ; un formylamino ; un (C₁-C₆) alkylcarbonylamino ; un benzoylamino ; un (C₁-C₄)alcoxycarbonyl ; un (C₃-C₇) cycloalkyloxycarbonyl ; un carbamoyl non substitué ou substitué une ou deux fois par un (C₁-C₄)alkyle ; un uréido non substitué ou substitué une ou deux fois en position 3 par un (C₁-C₄)alkyle ou un (C₃-C₇)cycloalkyle ; un (pyrrolidin-1-yl)carbonylamino, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- un naphthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy ;
- un pyridyle ; un thiényl ; un indolyle ; un quinolyle ; un benzothiényl ; un imidazolyle.
4. Composé selon la revendication 3 de formule (I) ou (I*) dans laquelle à la fois :
- R₁ et R₂ ensemble constituent un groupe -(CH₂)_n-CO- dans lequel n est égal à 2 et O est H₂ ou l'oxygène ;
 - W₁ représente un atome d'oxygène ;
 - Ar représente un 3,4-dichlorophényle ou un 3,4-difluorophényle ;
 - m, B, T et A sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ainsi que ses sels et solvates, pharmaceutiquement acceptables.
5. Composé selon la revendication 3 de formule (I) ou (I*) dans laquelle à la fois :
- R₁ représente l'hydrogène ;
 - R₂ représente un groupe méthyle ;
 - W₁ représente un atome d'oxygène ;
 - m est égal à 2 ;
 - Ar représente un 3,4-dichlorophényle ou un 3,4-difluorophényle ;
 - B, T et A sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ainsi que ses sels et solvates, pharmaceutiquement acceptables.
6. Composé selon la revendication 3 de formule (I) ou (I*) dans laquelle à la fois :
- R₁ représente l'hydrogène ;
 - R₂ représente un groupe méthyle ;
 - W₁ représente un groupe -NR- dans lequel R représente un groupe méthyle ;
 - Ar représente un 3,4-dichlorophényle ou un 3,4-difluorophényle ;
 - m, B, T et A sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ainsi que ses sels et solvates, pharmaceutiquement acceptables.
7. Composé selon la revendication 3 choisi parmi :

- le chlorure de 4-phényl-1-[2-[3-(3,4-dichlorophényl)-1-(3-isopropoxybenzylcarbonyl)pipérid-3-yloxy]éthyl]quinuclidinium ;
- le chlorhydrate de 4-phényl-4-propionyloxy-1-[2-[3-(3,4-dichlorophényl)-1-benzoylpipérid-3-yloxy]éthyl]pipéridine ;
- 5 - le chlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(N-méthyl-N-benzoyloxycarbonylamino)éthoxy]éthyl]pipéridine ;
- le chlorhydrate de 4-acétamido-4-phényl-1-[2-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(N-méthyl-N-phénylcarbonylamino)éthoxy]éthyl]pipéridine.
- le chlorure de 4-benzyl-1-[2-[3-(3,4-dichlorophényl)-1-(3-isopropoxybenzylcarbonyl)pipérid-3-yloxy]éthyl]quinuclidinium ;
- 10 - le chlorure, chlorhydrate de 4-phényl-1-[2-[N-méthyl-N-[1-(3,4-dichlorophényl)-2-[N'-méthyl-N'-(3-isopropoxybenzylcarbonyl)amino]éthyl]amino]éthyl] quinuclidinium.

8. Procédé d'obtention d'un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle R_1 et R_2 ensemble constituent un groupe $-(CH_2)_n-CO$ dans lequel Q est l'oxygène et W_1 représente un atome d'oxygène, consistant à :

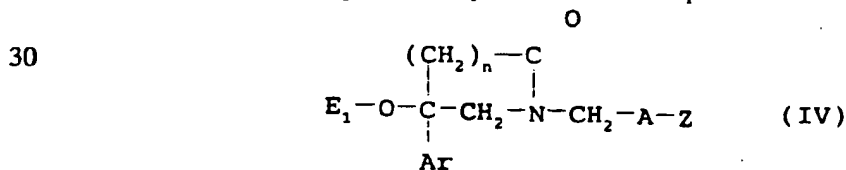
- 1) traiter un composé de formule (II)



dans laquelle Ar est tel que défini précédemment et E_1 représente un groupe O-protecteur, en particulier le groupe tétrahydropyran-2-yle, avec un dérivé halogéné de formule :

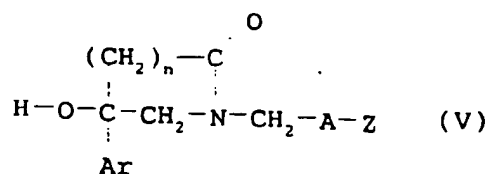


dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, et A et Z sont tels que définis dans la revendication 1, en présence d'une base telle que par exemple l'hydruide de sodium ou le tert-butylate de potassium, pour former le composé de formule :

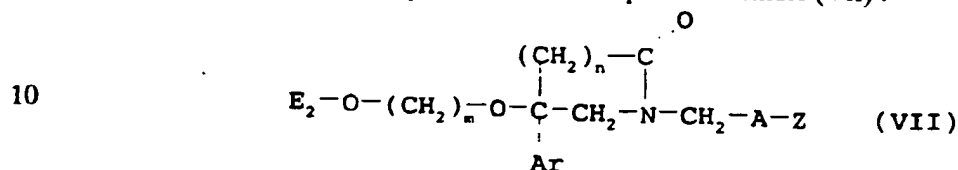


- 2) éliminer le groupe protecteur E_1 par action d'un acide ;

- 3) traiter le composé ainsi obtenu de formule (V) :



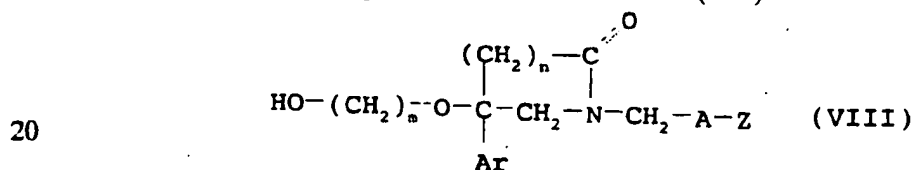
5 avec un composé de formule (VI) : $\text{Hal}(\text{CH}_2)_m - \text{O} - \text{E}_2$ dans laquelle E_2 est un groupe O-protecteur tel que le groupe tétrahydropyran-2-yle, et m est tel que défini pour (I) dans la revendication 1, pour former le composé de formule (VII) :



15 dans laquelle E_2 , m, Ar, T, A et Z sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

4) éliminer le groupe protecteur E_2 par action d'un acide ;

5) traiter le composé ainsi obtenu de formule (VIII) :

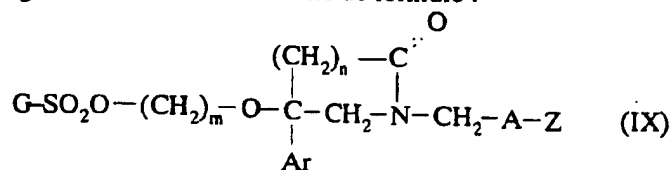


avec un composé de formule :

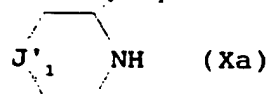


dans laquelle G représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle ;

25 6) faire réagir le sulfonate ainsi obtenu de formule :



30 - soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



dans laquelle J'_1 représente :

35 * soit un groupe $\text{Ar}' - (\text{CH}_2)_x - \text{C} \begin{array}{c} \text{Y}'' \\ \vdots \end{array}$

dans lequel Ar' et x sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 et Y" représente soit Y' tel que défini pour (I) dans la revendication 1, soit un précurseur de Y', étant entendu que lorsque Y" contient un hydroxyle ou un groupe aminé, ces groupes peuvent être protégés ;

5

* soit un groupe $\text{Ar}'\text{-CH}=\text{C}$

dans lequel Ar' est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 ;

* soit un groupe $\text{Ar}'\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{-CH-}$

10

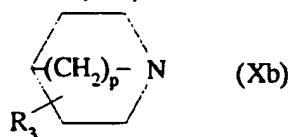
dans lequel Ar' est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 ;

* soit un groupe $\text{Ar}'\text{-W}_2\text{-CH-}$

dans lequel Ar' et W₂ sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

- soit avec une amine tertiaire cyclique de formule :

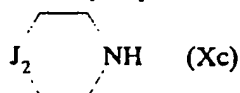
15



dans laquelle p et R₃ sont tels que définis précédemment pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;

20

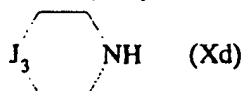
- soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



dans laquelle J₂ est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 ;

25

- soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



dans laquelle J₃ est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 ;

- soit avec une amine secondaire cyclique de formule :

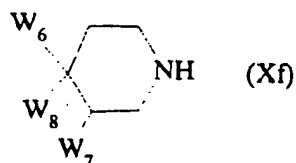
30



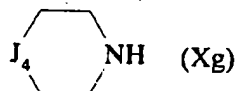
dans laquelle W₄ est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 ;

- soit avec une amine secondaire cyclique de formule :

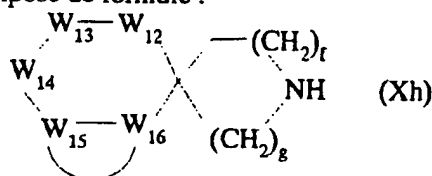
35



- 5 dans laquelle W_6 , W_7 et W_8 sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;
 - soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



- 10 dans laquelle J_4 est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 ;
 - soit avec un composé de formule :



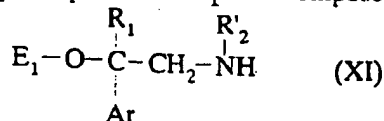
- 15 dans laquelle f , g , W_{12} , W_{13} , W_{14} , W_{15} , W_{16} sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

- 7) - soit, lorsqu'on a utilisé une amine secondaire cyclique de formule (Xa), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou un composé de formule (Xh) et après déprotection éventuelle des groupes hydroxyle ou aminé ou transformation éventuelle de Y'' en Y' , transformer éventuellement le produit obtenu à l'étape 6) en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique ;

- 20 - soit, lorsqu'on a utilisé une amine tertiaire cyclique de formule (Xb), isoler le produit ainsi obtenu à l'étape 6) ou bien éventuellement échanger l'anion sulfonate du sel quaternaire ainsi obtenu avec un autre anion pharmaceutiquement acceptable.

- 25 9. Procédé d'obtention d'un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle à la fois R_1 et R_2 ensemble constituent un groupe $-(CH_2)_n-CQ-$ avec $Q = H_2$ et $n = 1, 2$ ou 3 ou bien R_1 et R_2 sont distincts et tels que définis pour le composé (I) dans la revendication 1 et W_1 représente un atome d'oxygène et B représente B' qui représente un des groupes B_2 , B_3 , B_4 , B_5 , B_6 , B_7 ou B_8 tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 consistant à :

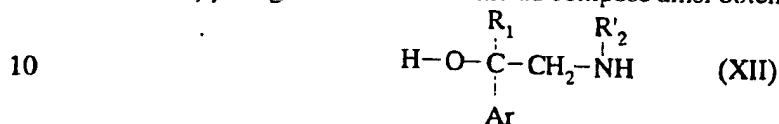
- 30 1) éliminer le-groupe O-protecteur E_1 d'un composé de formule :



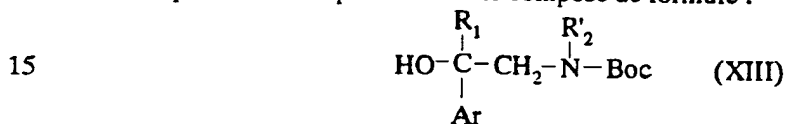
- 35 dans laquelle R_1 , Ar sont tels que définis pour un composé de formule (I), R'_2 représente un hydrogène, un (C_1-C_7) alkyle, un ω -(C_1-C_4)alcoxy-(C_2-C_4)alkylène,

un ω -hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω -(C₁-C₄)alkylthio-(C₂-C₄)alkylène, un ω -(C₁-C₄)alcoyloxycarbonyl-(C₂-C₄)alkylène, un ω -carboxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω -(C₁-C₄)alkylcarbonyl-(C₂-C₄)alkylène, un ω -R₆R₇NCO-(C₂-C₄)alkylène où R₆ et R₇ sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1, un ω -cyano-(C₁-C₃)alkylène ou R₁ et R'₂ ensemble constituent un groupe -(CH₂)_n-CQ- (n = 1, 2 ou 3 et Q = H₂) et E₁ représente un groupe O-protecteur, en particulier le groupe tétrahydropyran-2-yle, par action d'un acide ;

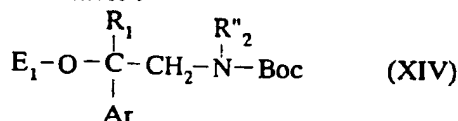
2) protéger la fonction amine du composé ainsi obtenu de formule :



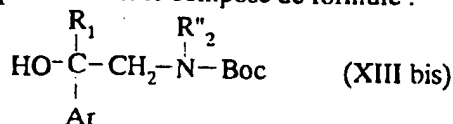
par réaction, par exemple, avec le di-*tert*-butyldicarbonate (Boc₂O) dans un solvant tel que le dioxane pour obtenir le composé de formule :



3) éventuellement, lorsque dans le composé de formule (XI), R'₂ représente un ω -hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, protéger la fonction amine comme indiqué à l'étape 2) puis protéger l'hydroxyle ou, éventuellement transformer le groupe R'₂ en R''₂ pour obtenir un composé de formule :

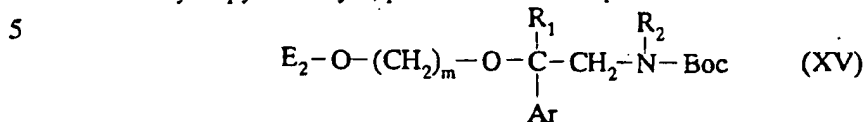


dans laquelle E₁, R₁, Ar sont tels que définis précédemment et R''₂ représente un ω -(C₁-C₄)alkylcarbonyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω -benzoyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω -benzyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω -formyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω -R₅NHCOO-(C₂-C₄)alkylène, un ω -R₈R₉N-(C₂-C₄)alkylène, un ω -R₁₀CONR₁₁-(C₂-C₄)alkylène, un ω -R₁₂OCONR₁₁-(C₂-C₄)alkylène, un ω -R₆R₇NCONR₁₁-(C₂-C₄)alkylène, un ω -R₁₃SO₂NR₁₁-(C₂-C₄)alkylène où R₅ à R₁₃ sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1; puis éliminer sélectivement le groupe protecteur E₁ par hydrolyse acide pour obtenir le composé de formule :



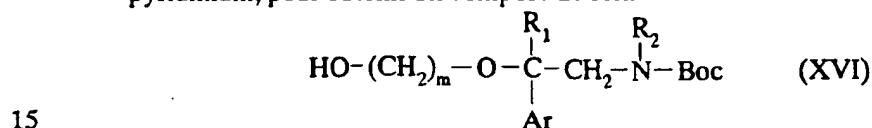
4) traiter le composé (XIII) ou (XIIIbis) obtenu à l'étape 2) ou à l'étape 3), étant entendu que lorsque R'₂ représente un ω -hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, l'hydroxyle est

protégé, ou lorsque R["]₂ représente un groupe ω-R₈R₉N-(C₂-C₄)alkylène dans lequel R₈ représente un hydrogène, l'amine est protégée, avec un composé de formule (VI) : Hal-(CH₂)_m-O-E₂ dans laquelle E₂ est un groupe O-protecteur, tel que le groupe tétrahydropyran-2-yle, pour former le composé de formule :

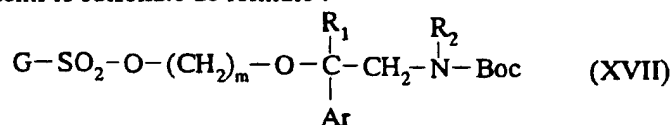


dans laquelle E₂, m, Ar, R₁ sont tels que définis précédemment et R₂ est tel que défini pour un composé de formule (I) ;

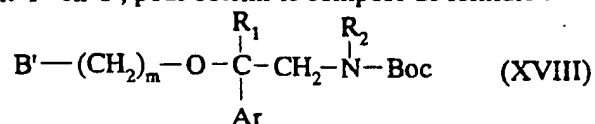
- 5 5) éliminer sélectivement le groupe protecteur E₂, par exemple lorsque E₂ représente un tétrahydropyran-2-yle par action du paratoluènesulfonate de pyridinium, pour obtenir un composé de formule :



- 15 6) traiter le composé (XVI), étant entendu que lorsque R₂ représente un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, l'hydroxyle est protégé, ou lorsque R["]₂ représente un groupe ω-R₈R₉N-(C₂-C₄)alkylène dans lequel R₈ représente un hydrogène, l'amine est protégée, avec un composé de formule (XXIX) tel que défini dans la revendication 8, pour obtenir le sulfonate de formule :

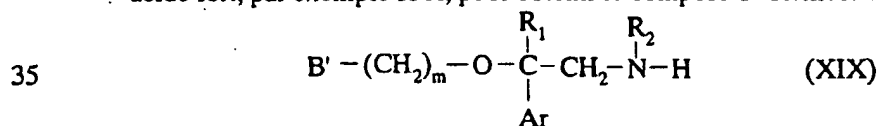


- 25 7) faire réagir le composé (XVII) avec un composé de formule (Xa), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou (Xh) tels que définis dans la revendication 8, transformer éventuellement Y["] en Y', pour obtenir le composé de formule :



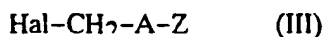
- 30 dans laquelle B' représente un groupe B₂, B₃, B₄, B₅, B₆, B₇ ou B₈ tels que définis précédemment pour un composé de formule (I) ;

- 8) déprotéger le groupe N-protecteur du composé (XVIII) par traitement en milieu acide fort, par exemple HCl, pour obtenir le composé de formule :



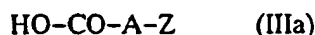
9) faire réagir le composé de formule (XIX)

- soit avec un dérivé halogéné de formule :



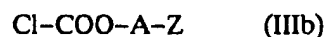
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, A et Z sont tels que définis précédemment, lorsque R_1 et R_2 sont distincts et lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est $-\text{CH}_2-$;

- soit avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



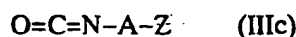
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est $-\text{CO}-$;

- soit avec un chloroformiate de formule :



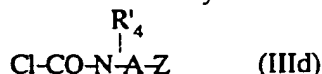
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est $-\text{COO}-$;

- soit avec un isocyanate de formule :



dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe $-\text{CO}-\text{NR}_4-$ dans lequel R_4 est un hydrogène ;

- soit avec un chlorure de carbamoyl de formule :



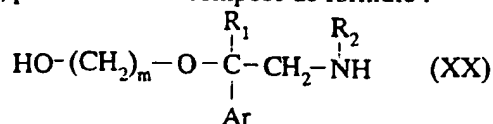
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, R'_4 est un groupe (C_1-C_4) alkyle, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est $-\text{CO}-\text{NR}_4-$ dans lequel R_4 est un (C_1-C_4) alkyle ;

10) et, après déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou aminés, ou transformation éventuelle de Y'' en Y' , transformer éventuellement le produit obtenu à l'étape 9) en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

10. Procédé d'obtention d'un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle à la fois R_1 et R_2 ensemble constituent un groupe $-(\text{CH}_2)_n-\text{CQ}-$ avec $\text{Q} = \text{H}_2$ et $n = 1, 2$ ou 3 ou bien R_1 et R_2 sont distincts et tels que définis pour le composé (I) dans la revendication 1, W_1 représente un atome d'oxygène et B est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, caractérisé en ce que :

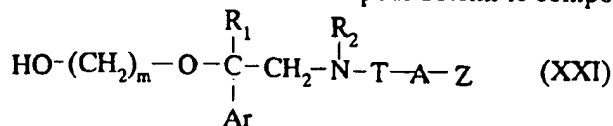
1') on élimine simultanément le groupe protecteur E_2 et le groupe N-protecteur du composé (XV) tel que défini dans la revendication 9, étant entendu que lorsque R_2 est un ω -hydroxy- (C_2-C_4) alkylène dont l'hydroxyle est protégé, ce dernier n'est pas

affecté dans les conditions opératoires, ou lorsque R_2 représente un groupe ω - R_8R_9N -(C_2 - C_4)alkylène dans lequel R_8 représente l'hydrogène et R_9 est tel que défini pour (I) dans la revendication 1, l'amine est protégée, cette dernière n'est pas affectée dans les conditions opératoires, par traitement en milieu acide fort, par exemple avec HCl, pour obtenir le composé de formule :



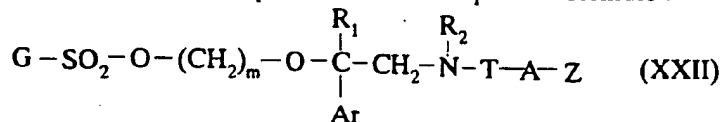
dans laquelle m , Ar , R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment pour (I) dans la revendication 1 ;

2') on traite le composé (XX) avec l'un des composés (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) ou (IIId) tels que définis dans la revendication 9 pour obtenir le composé de formule :



dans laquelle m , Ar , R_1 , R_2 , T , A et Z sont tels que définis précédemment ;

3') on traite le composé (XXI), étant entendu que lorsque R_2 est un ω -hydroxy-(C_2 - C_4)alkylène, l'hydroxyle est protégé, ou lorsque R_2 représente un groupe ω - R_8R_9N -(C_2 - C_4)alkylène dans lequel R_8 représente un hydrogène et R_9 est tel que défini précédemment, l'amine est protégée, avec le composé de formule (XXIX) tel que défini dans la revendication 8, pour obtenir le composé de formule :



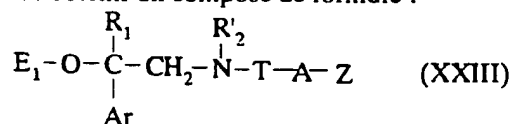
4') on fait réagir le composé (XXII) avec l'un des composés (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou (Xh) tels que définis dans la revendication 8 ; et

5') - soit, lorsqu'on a utilisé une amine secondaire cyclique de formule (Xa), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou un composé de formule (Xh) et après déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou aminés, ou transformation éventuelle de Y'' en Y' , on transforme éventuellement le produit obtenu à l'étape 4') en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique ;

- soit, lorsqu'on a utilisé une amine tertiaire cyclique de formule (Xb) et après déprotection des groupes hydroxyle ou aminés, on isole le produit ainsi obtenu à l'étape 4') ou bien éventuellement on échange l'anion sulfonate du sel quaternaire ainsi obtenu avec un autre anion pharmaceutiquement acceptable.

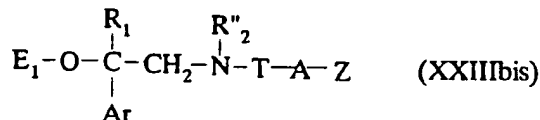
11. Procédé selon la revendication 9, applicable à la condition que T soit différent de -CO-NH- ou que -T-A- soit différent de -CO-(CH₂)_t-, caractérisé en ce que :

1") on traite un composé de formule (XI) tel que défini dans la revendication 9 avec l'un des composés de formule (III), (IIIa), (IIIb) ou (IIId) tels que définis dans la revendication 9, pour obtenir un composé de formule :



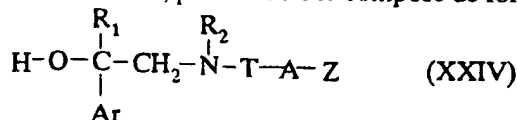
dans laquelle E₁, Ar, R₁, R'₂, T, A et Z sont tels que définis dans la revendication 9 ;

2") éventuellement, lorsque R'₂ représente un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, on protège l'hydroxyle, ou éventuellement on transforme le groupe R'₂ en R''₂ pour obtenir un composé de formule :

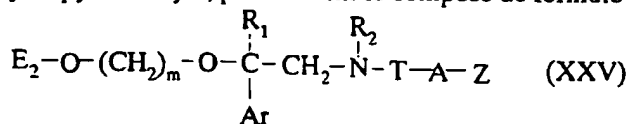


dans laquelle E₁, Ar, R₁, T, A et Z sont tels que définis précédemment et R''₂ représente un ω-(C₁-C₄)alkylcarbonyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω-benzoyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω-benzyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω-formyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₅NHCOO-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₈R₉N-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₁₀CONR₁₁-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₁₂OCONR₁₁-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₆R₇NCONR₁₁-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₁₃SO₂NR₁₁-(C₂-C₄)alkylène où R₅ à R₁₃ sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

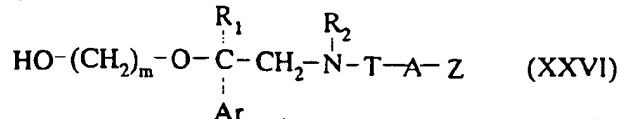
3") on élimine sélectivement le groupe protecteur E₁, du composé (XXIII) ou (XXIIIbis) par action d'un acide, pour former le composé de formule :



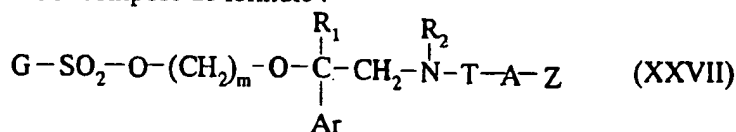
4") on traite le composé (XXIV) ainsi obtenu, étant entendu que lorsque R₂ est un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, l'hydroxyle est protégé, ou lorsque R₂ représente un groupe ω-R₈R₉N-(C₂-C₄)alkylène dans lequel R₈ représente un hydrogène et R₉ est tel que défini précédemment, l'amine est protégée, avec un composé de formule (VI) : Hal-(CH₂)_m-O-E₂ dans laquelle E₂ est un groupe O-protecteur tel que le groupe tétrahydropyran-2-yle, pour obtenir le composé de formule :



5") on élimine sélectivement le groupe protecteur E₂ par action d'un acide pour obtenir le composé de formule :



6") on traite le composé (XXVI), étant entendu que lorsque R₂ est un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, l'hydroxyle est protégé, ou lorsque R₂ est un ω-R₈R₉N-(C₂-C₄)alkylène dans lequel R₈ est l'hydrogène et R₉ est tel que défini précédemment, l'amine est protégée, avec le composé de formule (XXIX) tel que défini dans la revendication 8 pour former le composé de formule :



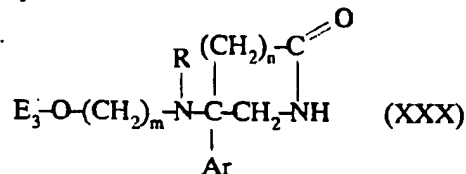
7") on fait réagir le composé (XXVII) ainsi obtenu avec l'un des composés (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou (Xh) tels que définis dans la revendication 8 ; et,

8") – soit, lorsqu'on a utilisé une amine secondaire cyclique de formule (Xa), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou (Xh) et après déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou aminés, ou transformation éventuelle de Y" en Y', on transforme éventuellement le produit obtenu à l'étape 7") en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique ;

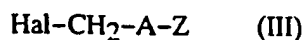
– soit, lorsqu'on a utilisé une amine tertiaire cyclique de formule (Xb), et après déprotection éventuelle du groupe hydroxyle ou aminé, on isole le produit ainsi obtenu à l'étape 7") ou bien éventuellement on échange l'anion sulfonate du sel quaternaire ainsi obtenu avec un anion pharmaceutiquement acceptable.

12. Procédé d'obtention d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle à la fois R₁ et R₂ ensemble constitue un groupe -(CH₂)_n-CQ- dans lequel Q est l'oxygène et W₁ représente un groupe -NR- tel que défini pour (I), consistant à :

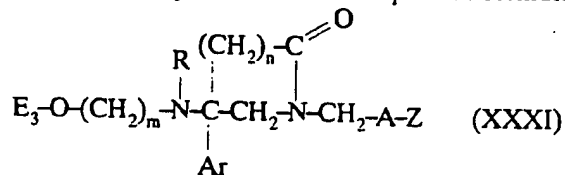
1) traiter un composé de formule :



dans laquelle m, R et Ar, sont tels que définis dans la revendication 1 pour un composé de formule (I) et E₃ représente un groupe O-protecteur, en particulier le groupe tétrahydropyran-2-yle, avec un dérivé halogéné de formule :

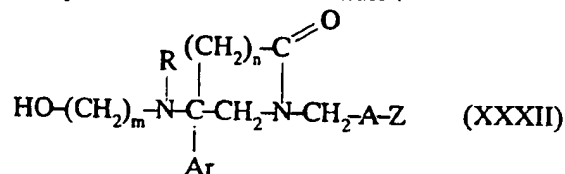


dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, et A et Z sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est $-\text{CH}_2-$, en présence d'une base telle que l'hydruure de sodium ou le *tert*-butylate de potassium, pour former le composé de formule :



2) éliminer le groupe protecteur E_3 par action d'un acide ;

3) traiter le composé ainsi obtenu de formule :

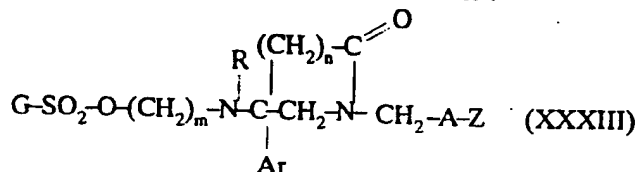


avec un composé de formule :



dans laquelle G représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle ;

4) faire réagir le sulfonate ainsi obtenu de formule :



avec l'un des composés de formule (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou (Xh) tels que définis précédemment dans la revendication 8 ; et,

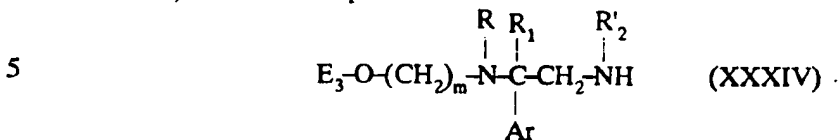
5) – soit, lorsqu'on a utilisé une amine secondaire cyclique de formule (Xa), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou un composé de formule (Xh) et après déprotection éventuelle des groupes hydroxyle ou aminé ou transformation éventuelle de Y'' en Y' , transformer éventuellement le produit obtenu à l'étape 4) en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique ;

– soit, lorsqu'on a utilisé une amine tertiaire cyclique de formule (Xb), isoler le produit ainsi obtenu à l'étape 4) ou bien éventuellement échanger l'anion sulfonate du sel quaternaire ainsi obtenu avec un autre anion pharmaceutiquement acceptable.

13. Procédé d'obtention d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle à la fois R_1 et R_2 ensemble constituent un groupe $-(\text{CH}_2)_n - \text{CQ}-$ avec $\text{Q} = \text{H}_2$ et $n = 1, 2$ ou 3 ou bien R_1 et R_2 sont distincts et tels que définis pour le composé (I)

dans la revendication 1, W_1 représente un groupe $-NR-$ et B est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, consistant à :

1) traiter un composé de formule :



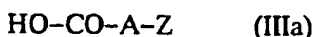
dans laquelle m, R, Ar, R_1 sont tels que définis dans la revendication 1 pour un composé de formule (I), R'_2 représente un hydrogène, un (C_1-C_7) alkyle, un ω -(C_1-C_4)alcoxy-(C_2-C_4)alkylène, un ω -hydroxy-(C_2-C_4)alkylène, un ω -(C_1-C_4)alkylthio-(C_2-C_4)alkylène, un ω -(C_1-C_4)alcoxycarbonyl-(C_2-C_4)alkylène, un ω -carboxy-(C_2-C_4)alkylène, un ω -(C_1-C_4)alkylcarbonyl-(C_2-C_4)alkylène, un ω - R_6R_7NCO -(C_2-C_4)alkylène où R_6 et R_7 sont tels que définis pour le composé de formule (I) dans la revendication 1, un ω -cyano-(C_1-C_3)alkylène ou bien R_1 et R'_2 ensemble constituent un groupe $-(CH_2)_n-CQ$ ($n = 1, 2$ ou 3 et $Q = H_2$) et E_3 représente un groupe O-protecteur, en particulier le groupe tétrahydropyran-2-yle,

- soit avec un dérivé halogéné de formule :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, A et Z sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1, lorsque R_1 et R_2 sont distincts et lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est $-CH_2-$;

- soit avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est $-CO-$;

- soit avec un chloroformiate de formule :



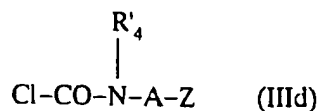
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est $-COO-$;

- soit avec un isocyanate de formule :



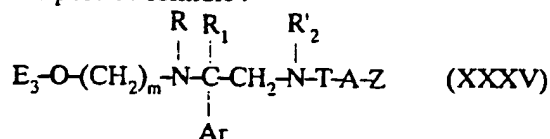
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe $-CO-NR_4-$ dans lequel R_4 est un hydrogène ;

- soit avec un chlorure de carbamoyl de formule :

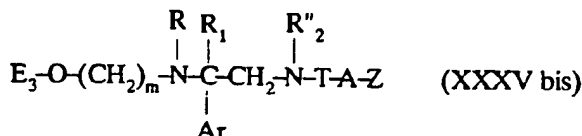


dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, R'₄ est un groupe (C₁-C₄) alkyle, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CO-NR₄- dans lequel R₄ est un (C₁-C₄) alkyle ;

pour obtenir un composé de formule :

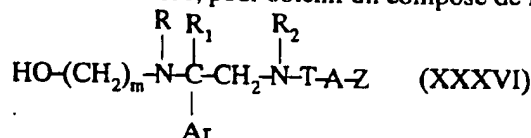


2) éventuellement, lorsque R'₂ représente un ω-hydroxy-(C₂-C₄) alkylène, protéger l'hydroxyle, ou éventuellement, transformer le groupe R'₂ en R''₂ pour obtenir un composé de formule :

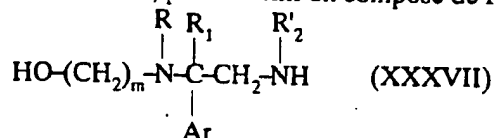


dans laquelle E₃, m, R, R₁, Ar, T, A et Z sont tels que définis précédemment et R''₂ représente un ω-(C₁-C₄) alkylcarbonyloxy-(C₂-C₄) alkylène, un ω-benzoyloxy-(C₂-C₄) alkylène, un benzyloxy-(C₂-C₄) alkylène, un ω-formyloxy-(C₂-C₄) alkylène, un ω-R₅NHCOO-(C₂-C₄) alkylène, un ω-R₈R₉N-(C₂-C₄) alkylène, un ω-R₁₀CONR₁₁-(C₂-C₄) alkylène, un ω-R₁₂OCONR₁₁-(C₂-C₄) alkylène, un ω-R₆R₇NCONR₁₁-(C₂-C₄) alkylène, un ω-R₁₃SO₂NR₁₁-(C₂-C₄) alkylène où R₅ à R₁₃ sont tels que définis pour le composé de formule (I) dans la revendication 1 ;

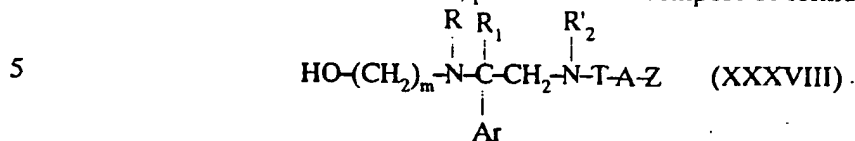
3) éliminer sélectivement le groupe protecteur E₃ du composé (XXXV) ou (XXXV bis) par action d'un acide, pour obtenir un composé de formule :



4) éventuellement éliminer le groupe protecteur E₃ d'un composé de formule (XXXIV), par action d'un acide, pour obtenir un composé de formule :

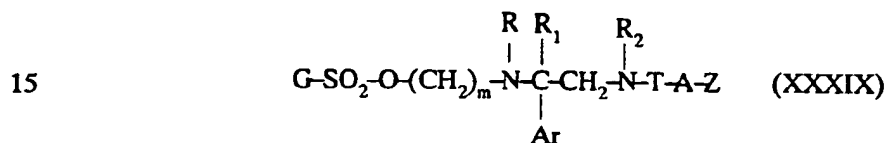


dans laquelle m, R, Ar, R₁ et R'₂ sont tels que définis précédemment ; puis traiter le composé (XXXVII) avec l'un des composés (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) ou (IIId) tels que définis dans la revendication 9, pour obtenir le composé de formule :



dans laquelle m, R, Ar, T, A, Z, R₁ et R'₂ sont tels que définis précédemment ;

5) traiter le composé (XXXVI) ou (XXXVIII), étant entendu que lorsque R₂ ou R'₂ est un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, l'hydroxyle est protégé ou lorsque R₂ est un ω-R₈R₉N-(C₂-C₄)alkylène dans lequel R₈ est l'hydrogène et R₉ est tel que défini précédemment, l'amine est protégée, avec un composé de formule (XXIX) tel que défini dans la revendication 12, pour obtenir un composé de formule :



6) faire réagir le sulfonate ainsi obtenu avec l'un des composés (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou (Xh) tels que définis dans la revendication 8 ; et

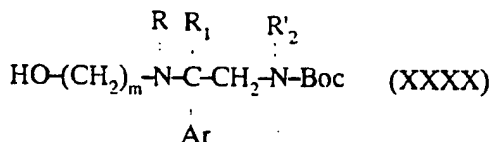
7) - soit, lorsqu'on utilise une amine secondaire cyclique de formule (Xa), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou un composé de formule (Xh) et après déprotection éventuelle des groupes hydroxyle ou aminé ou transformation éventuelle de Y" en Y', transformer éventuellement le produit obtenu à l'étape 6) en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique ;

- soit, lorsqu'on utilise une amine tertiaire cyclique de formule (Xb), isoler le produit ainsi obtenu à l'étape 6) ou bien éventuellement échanger l'anion sulfonate du sel quaternaire ainsi obtenu avec un autre anion pharmaceutiquement acceptable.

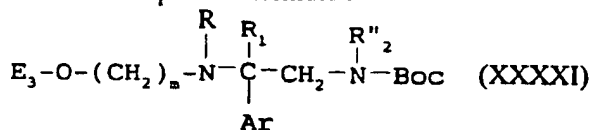
14. Procédé selon la revendication 13 pour préparer un composé (I) selon la revendication 1 dans lequel B représente B' qui représente un des groupes B₂, B₃, B₄, B₅, B₆, B₇ ou B₈ tels que définis pour (I) dans la revendication 1, caractérisé en ce que :

1') on élimine le groupe O-protecteur E₃ du composé de formule (XXXIV), pour obtenir le composé de formule (XXXVII) tel que défini dans la revendication 13 ;

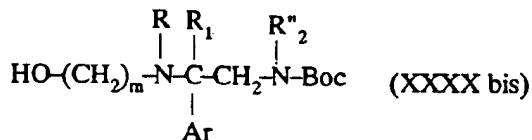
2') on protège la fonction amine du composé de formule (XXXVII) par réaction, par exemple, avec le di-*tert*-butyldicarbonate (Boc₂O) dans un solvant tel que le dioxane pour obtenir un composé de formule :



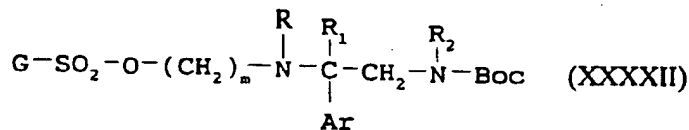
3') éventuellement, lorsque dans le composé de formule (XXXIV), R'₂ représente un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, on protège la fonction amine comme indiqué à l'étape 2') puis on protège l'hydroxyle ou, éventuellement on transforme le groupe R'₂ en R''₂ pour obtenir un composé de formule :



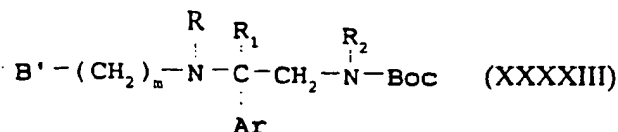
dans laquelle m, R, E₃, R₁, Ar sont tels que définis dans la revendication 13 et R''₂ représente un ω-(C₁-C₄)alkylcarbonyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω-benzoyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω-benzyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω-formyloxy-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₅NH COO-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₈R₉N-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₁₀CONR₁₁-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₁₂OCONR₁₁-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₆R₇NCONR₁₁-(C₂-C₄)alkylène, un ω-R₁₃SO₂NR₁₁-(C₂-C₄)alkylène où R₅ à R₁₃ sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ; puis on élimine sélectivement le groupe protecteur E₃ par hydrolyse acide pour obtenir le composé de formule :



4') on traite le composé (XXXX) ou le composé (XXXX bis), étant entendu que lorsque R'₂ représente un ω-hydroxy-(C₂-C₄)alkylène, l'hydroxyle est protégé, ou lorsque R''₂ représente un groupe ω-R₈R₉N-(C₂-C₄)alkylène dans lequel R₈ représente un hydrogène et R₉ est tel que défini précédemment, l'amine est protégée, avec un composé de formule (XXIX) tel que défini dans la revendication 12, pour obtenir le sulfonate de formule :

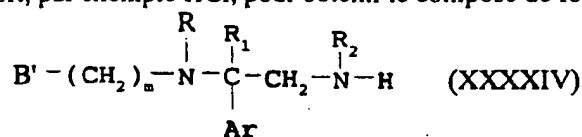


5') on fait réagir le composé (XXXXII) avec un composé de formule (Xa), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) ou (Xh) tels que définis dans la revendication 8, on transforme éventuellement Y'' en Y', pour obtenir le composé de formule :



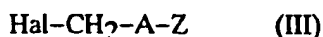
dans laquelle B' représente un groupe B₂, B₃, B₄, B₅, B₆, B₇ ou B₈ tels que définis précédemment ;

6') on déprotège le groupe N-protecteur du composé (XXXXIII) par traitement en milieu acide fort, par exemple HCl, pour obtenir le composé de formule :



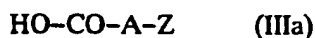
7') on fait réagir le composé de formule (XXXXIV)

- soit avec un dérivé halogéné de formule :



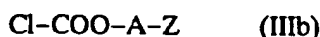
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, A et Z sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1, lorsque R₁ et R₂ sont distincts et lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CH₂- ;

- soit avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



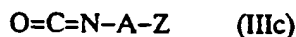
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CO- ;

- soit avec un chloroformiate de formule :



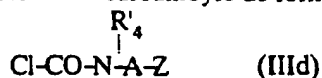
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -COO- ;

- soit avec un isocyanate de formule :



dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe -CO-NR₄- dans lequel R₄ est un hydrogène ;

- soit avec un chlorure de carbamoyle de formule :

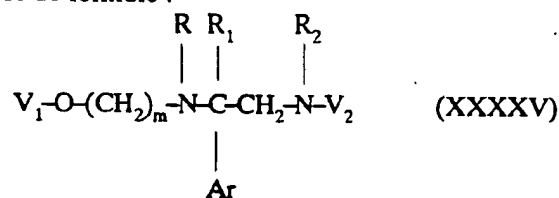


dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, R'₄ est un groupe (C₁-C₄) alkyle, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CO-NR₄- dans lequel R₄ est un (C₁-C₄) alkyle ;

8') - et après déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou aminés, ou transformation éventuelle de Y" en Y', on transforme éventuellement le produit obtenu à l'étape 7') en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

15. Composé de formule :

5



10

dans laquelle m, R, R₁, et R₂ sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1.

- V₁ représente l'hydrogène ; un groupe O-protecteur, en particulier le groupe tétrahydropyran-2-yle ; un groupe G-SO₂ dans lequel G représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle ;

15

- V₂ représente l'hydrogène ; un groupe N-protecteur tel que le *tert*-butoxy-carbonyl ; un groupe T-A-Z dans lequel, T, A et Z sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1.

16. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

20

17. Composition pharmaceutique selon la revendication 16 sous forme d'unité de dosage dans laquelle le principe actif est mélangé à au moins un excipient pharmaceutique.

18. Composition selon la revendication 17 contenant de 0,5 à 1000 mg de principe actif.

25

19. Composition selon la revendication 17 contenant de 2,5 à 250 mg de principe actif.

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 95/00391

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D211/76 A61K31/435 C07D453/02 C07D211/58 C07D211/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 512 901 (ELF SANOFI) 11 November 1992 cited in the application see claims ---	1,16
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.37, no.9, 29 April 1994, WASHINGTON US pages 1269 - 1274 A. M. MACLEOD ET AL. 'Identification of L-tryptophan derivatives with potent and selective antagonist activity at the NK1 receptor' * page 1269, compound SR 140333 (reference 13 : 1993) & NEUROPEPTIDES, vol.24, 1993 page 233 --- -/--	1,16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "E" earlier document but published on or after the international filing date
- * "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 May 1995

Date of mailing of the international search report

26.06.95

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 95/00391

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 559 538 (ELF SANOFI) 8 September 1993 cited in the application see claims	1,16
A	EP,A,0 474 561 (SANOFI) 11 March 1992 cited in the application see claims	1,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR95/00391

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims not searched in full: 1-7

Claims not searched: 15

./.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR95/00391

The high number of theoretically possible compounds resulting from the combination of all the variables of formula (I) of claim 1 prevent a complete search from being carried out.

The search has been limited to the International Patent Classification sub-divisions which correspond to the examples given in the application.

Similarly, and according to the examples, the on-line structure search has been limited to formula (I) in which B stands for a piperidine or a substituted quinuclidine, and Ar is an optionally substituted phenyl or a biphenyl. (See PCT Articles 6, 15; see Guidelines B-III 2.1)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/00391

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0512901	11-11-92	FR-A-	2676055	06-11-92
		AU-B-	652046	11-08-94
		AU-A-	1591692	05-11-92
		JP-A-	5186425	27-07-93
		US-A-	5340822	23-08-94

EP-A-0559538	08-09-93	FR-A-	2688218	10-09-93
		FR-A-	2688219	10-09-93
		WO-A-	9318002	16-09-93
		JP-T-	6507425	25-08-94

EP-A-0474561	11-03-92	FR-A-	2666335	06-03-92
		FR-A-	2678267	31-12-92
		AU-B-	657272	09-03-95
		AU-A-	8354291	12-03-92
		CA-A-	2050639	06-03-92
		JP-A-	4261155	17-09-92
		NO-B-	177226	02-05-95
		NZ-A-	239661	27-06-94
		US-A-	5350852	27-09-94
		US-A-	5236921	17-08-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 95/00391

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07D211/76 A61K31/435 C07D453/02 C07D211/58 C07D211/52		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP,A,0 512 901 (ELF SANOFI) 11 Novembre 1992 cité dans la demande voir revendications	1, 16
X	--- JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.37, no.9, 29 Avril 1994, WASHINGTON US pages 1269 - 1274 A. M. MACLEOD ET AL. 'Identification of L-tryptophan derivatives with potent and selective antagonist activity at the NK1 receptor' * page 1269, composé SR 140333 (référence 13 : 1993) & NEUROPEPTIDES, vol.24, 1993 page 233 --- -/--	1, 16
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"I" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">31 Mai 1995</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">26. 06. 95</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 LV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Van Bijlen, H</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demi: Internationale No
PCT/FR 95/00391

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 559 538 (ELF SANOFI) 8 Septembre 1993 cité dans la demande voir revendications ---	1,16
A	EP,A,0 474 561 (SANOFI) 11 Mars 1992 cité dans la demande voir revendications -----	1,16

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

C .nde internationale n°

PCT/FR95/00391

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. ☐ Les revendications n°
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: 1-7
Revendications n'ayant pas fait l'objet de recherches: 15
./.

3. ☐ Les revendications n°
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prétaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°:

4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°:

Remarque quant à la réserve

☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.

☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUÉS SUR PCT/ISA/

Le nombre élevé de composés théoriquement concevables qui résultent de la combinaison de toutes les variables de la formule (I) de la revendication 1 empêche une recherche complète.

La recherche a été limitée aux sous-divisions de la classification internationale des brevets qui correspondent aux exemples présents dans la demande.

De même, et selon les exemples, la recherche structure on-line a été limitée à la formule (I) dans laquelle

B représente une pipéridine ou une quinuclidine substituée
Ar représente un phényle éventuellement substitué ou un biphényle.

(Voir Arts. 6,15 et Règle 33 PCT; voir Directives B-III 2.1)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem: Internationale No

PCT/FR 95/00391

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0512901	11-11-92	FR-A- 2676055	06-11-92
		AU-B- 652046	11-08-94
		AU-A- 1591692	05-11-92
		JP-A- 5186425	27-07-93
		US-A- 5340822	23-08-94

EP-A-0559538	08-09-93	FR-A- 2688218	10-09-93
		FR-A- 2688219	10-09-93
		WO-A- 9318002	16-09-93
		JP-T- 6507425	25-08-94

EP-A-0474561	11-03-92	FR-A- 2666335	06-03-92
		FR-A- 2678267	31-12-92
		AU-B- 657272	09-03-95
		AU-A- 8354291	12-03-92
		CA-A- 2050639	06-03-92
		JP-A- 4261155	17-09-92
		NO-B- 177226	02-05-95
		NZ-A- 239661	27-06-94
		US-A- 5350852	27-09-94
		US-A- 5236921	17-08-93
